

症例報告

生体弁置換術後短期間で重症大動脈弁狭窄に至った Marfan 症候群の 1 例

今村 俊也¹⁾, 永峯 宏樹¹⁾, 山田 浩之¹⁾, 大木 寛生¹⁾,
前田 潤¹⁾, 三浦 大¹⁾, 遠藤 英仁²⁾, 窪田 博²⁾

¹⁾ 東京都立小児総合医療センター 循環器科

²⁾ 杏林大学医学部付属病院 心臓血管外科

A Case of Marfan Syndrome with Severe Aortic Valve Stenosis Shortly after Bioprosthetic Valve Replacement

Shunya Imamura¹⁾, Hiroki Nagamine¹⁾, Hiroyuki Yamada¹⁾, Hirotaka Ooki¹⁾,
Jun Maeda¹⁾, Masaru Miura¹⁾, Hidehito Endoh²⁾, and Hiroshi Kubota²⁾

¹⁾ Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Cardiovascular Surgery, Kyorin University, Tokyo, Japan

Transthoracic echocardiography (TTE) is essential for detecting macrovascular lesions such as aortic dilatation, aortic regurgitation, and mitral valve deviation in Marfan syndrome. However, visualizing the aortic valve can be challenging due to scoliosis or other thoracic abnormalities. We report a case involving a 15-year-old female patient with severe postoperative aortic valve stenosis that was undiagnosed by TTE prior to her emergency admission. She had undergone aortic root replacement via the Bentall procedure using a bioprosthetic valve at the age of 11. Although she was followed up with TTE in the outpatient department, her scoliosis complicated the imaging process. The patient presented to the emergency department with a respiratory disorder of one-week duration and subsequently underwent emergency reoperation for severe aortic stenosis caused by calcification of the bioprosthetic valve. In patients with Marfan syndrome, scoliosis may result in poor TTE imaging results, making additional evaluations with magnetic resonance imaging, computed tomography, or transesophageal echocardiography necessary. Moreover, patients with Marfan syndrome require close follow-up because elastin-derived proteins may contribute to the calcification of the bioprosthetic valve, resulting in early valve dysfunction.

Keywords: aortic stenosis, bioprosthetic valve, Marfan syndrome, scoliosis, transthoracic echocardiography

Marfan 症候群では、大動脈拡張、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁逸脱といった心大血管病変に対し経胸壁心臓超音波検査（transthoracic echocardiography: TTE）が必須であるが、側弯などの胸郭異常を来し描出が困難になる場合がある。今回、生体弁置換術後に重症大動脈弁狭窄を生じ緊急入院したが、入院前の TTE で大動脈弁狭窄の進行を診断できなかった症例を経験したため報告する。症例は 15 歳女児で、11 歳時に生体弁による大動脈基部置換術（Bentall 術）を施行した。その後、外来で TTE などフォローしていたが、側弯の影響で描出が困難であった。今回、呼吸苦で救急外来を受診し、TTE では診断できず経食道心臓超音波検査（transesophageal echocardiography: TEE）で診断した生体弁の

2024 年 10 月 3 日受付, 2025 年 1 月 31 日受理

著者連絡先: 今村俊也 (E-mail: is0308.knn@gmail.com)

〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29 東京都立小児総合医療センター 循環器科

doi: 10.9794/jspccs.41.91

石灰化による重症大動脈弁狭窄の診断で緊急で生体弁による再手術を実施した。Marfan 症候群では側弯により TTE での描出が不良になることがあり、その場合は MRI や CT, TEE での評価を追加する必要があると考えられた。また、Marfan 症候群ではエラスチン由来の蛋白による生体弁の石灰化亢進が起き早期に弁機能不全に至る可能性があるため、細かいフォローが必要である。

はじめに

Marfan 症候群とは細胞外基質の構成タンパク質である fibrillin-1 をコードする *FBN1* 遺伝子変異が原因となり水晶体亜脱臼、大動脈拡張、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁逸脱症などの心大血管病変、側弯、くも状指などの骨格病変を呈する症候群である。約 1 万人に 1 人の頻度で認められ、男女差はない。常染色体優性遺伝で、約 75% は両親のいずれかの変異、約 25% は新生児突然変異が原因とされている。診断には家族歴、大動脈拡張、水晶体偏位、身体的特徴を指標とした改訂 Ghent 基準¹⁾ が用いられる。

Marfan 症候群の大動脈拡張は進行すると大動脈解離を来すため、予防的外科手術が行われる。Guillaume が報告した後ろ向きコホート研究に基づき²⁾、本邦の成人では大動脈基部径または上行大動脈径が 50mm 以上の症例に対して予防的外科手術がクラス I で推奨されている。手術法は大動脈基部置換術 (Bentall 術) と自己弁温存大動脈基部置換術 (valve sparing root replacement: VSRR) に大別され、VSRR として大動脈基部と人工血管を縫合し交連部の機能を温存する Yacoub 法、交連部を含め大動脈基部を人工血管に置換し弁輪部を縫縮する David 法が行われてきた。小児例では、適切な手術法は十分に確立されていない。

心大血管病変の診断、手術適応の決定、術後のフォローアップを適切に行うためには、経胸壁心臓超音波検査 (transthoracic echocardiography: TTE) による評価が必須である。しかし、Marfan 症候群では側弯などの胸郭異常を来しやすく、描出が不十分なことがある³⁾。今回われわれは、生体弁置換術後短期間で重症大動脈弁狭窄に至り緊急入院となり再手術を要したが、入院前の TTE では大動脈弁狭窄の進行を診断できなかった 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例は 15 歳、女子。在胎 39 週 1 日、体重 3,456g、正常分娩で出生した。顔貌・四肢の異常のため前医に紹介され、心臓超音波検査で大動脈弁輪の拡大を認め、新生児 Marfan 症候群が疑われた。遺伝子検

査で *FBN1* 遺伝子の第 27 番エクソンのバリエーション (P1148A c.3442C>G) を認め確定診断となった。アンジオテンシン II 受容体遮断薬と β 遮断薬の内服を開始し、上行大動脈拡張や大動脈弁閉鎖不全 (AR) の進行を認めず経過した。

5 歳時に転居に伴い当院に紹介され、外来で経過観察を行っていたが、8 歳時に海外へ転居した。海外の病院での経過観察中、上行大動脈の拡張と僧帽弁逸脱、三尖弁逸脱による僧帽弁閉鎖不全 (MR)、三尖弁閉鎖不全 (TR) の進行を認めたため、11 歳時に 19mm 径の生体弁を縫着した 24mm 径の人工血管による大動脈基部置換、および僧帽弁形成術、三尖弁形成術を行った。その後は同病院の外来でフォローアップされ、術後 2 年の TTE では大動脈弁での血流加速 (大動脈弁圧較差 30mmHg) と中等度 AR があり、三尖弁と僧帽弁には異常所見を認めなかった。

13 歳時に帰国し、当院で半年ごとの通院を再開した。外来での TTE では大動脈弁通過血流速度 1.2m/s、軽度 AR、Valsalva 洞径 23~26mm で経過していたが、側弯の影響で描出不良であった。心不全症状なく経過していたが、受診 1 週間前より運動時の息切れを自覚し、その頃から就寝時の臥位で増悪する呼吸苦を認め、当院救急外来を受診した。

入院時現症：身長 174.3cm (+3.2SD)、体重 35.9kg (-1.9SD)、体表面積 1.39m²、心拍数 120~140 回/分、血圧 87/68mmHg、SpO₂ 96% (酸素投与 2L/分)。心音は II 音の亢進と胸骨左縁中部に Levine II 度の収縮期雑音を認めた。肺音は呼吸音清、胸骨上と肋骨弓下に陥没呼吸を認めた。肝脾腫は触知しなかった。四肢末梢は暖かく、毛細血管再充満時間は 1 秒であった。

検査所見

血液検査：脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 1389pg/mL、トロポニン T 0.37ng/mL、CK 339U/L と高値であったが、CK-MB は 46U/L と正常であった。

胸部レントゲン：心胸郭比 63%、肺血管陰影増強と側弯を認めた (Fig. 1)。

心電図：洞調律、心拍数 127 回/分、軸 -120 度、時計方向回転、V₂~V₄ 誘導で ST 上昇、V₅・V₆ 誘導で陰性 T 波を認める。左室肥大は認めなかった (Fig. 2)。

TTE：心尖部から中部にかけて前側壁で壁運動不良、

中等度の大動脈弁逆流を認めた (Fig. 3). 大動脈弁狭窄は評価困難であった. Simpson 法にて左室駆出率 40%, 左室内径短縮率 16%, 拡張末期容積 98 mL (76 mL/m^2), 収縮末期容積 58 mL (45 mL/m^2) と左心機能の低下を認めた. MR はわずかで, TR は中等度あり, 三尖弁逆流圧較差は 50 mmHg であった. 両側の胸水もみられた.

入院後経過

心電図の ST-T 変化とトロポニン T 上昇を認めていたことから急性心筋炎の可能性も考慮し, 小児集中治療室へ入室となった. 低血圧や ST-T 変化が持続していたため, 経口挿管と全身麻酔の上, 経食道心臓超音波検査 (transesophageal echocardiography: TEE) と

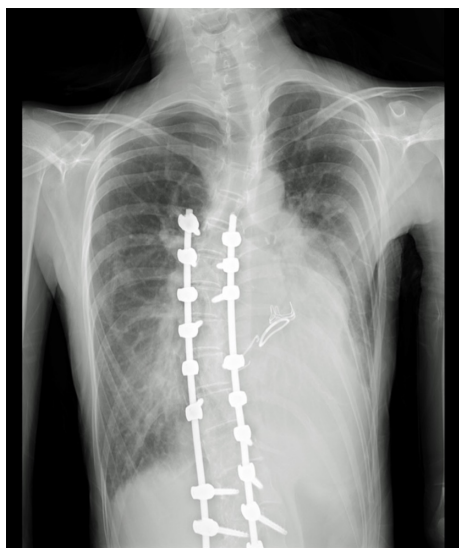


Fig. 1 Chest X-ray on admission

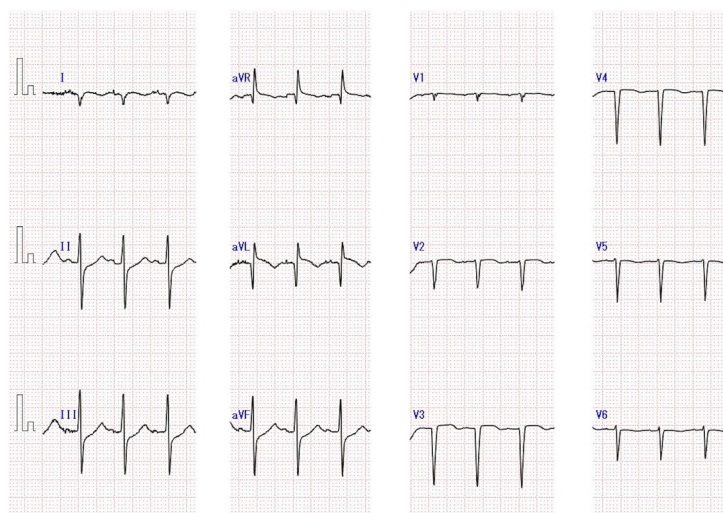


Fig. 2 Electrocardiogram on admission

心臓カテーテル検査を実施した. TEE では, 収縮期血圧 50~70 mmHg の条件下で, 大動脈弁平均圧較差は 73 mmHg, 大動脈弁最大血流速度 4.3 m/sec, 大動脈弁開口面積は 0.67 cm^2 と重症大動脈弁狭窄の所見であった (Fig. 4). 心臓カテーテル検査では, 大動脈圧 75/59 (平均 64) mmHg, 肺動脈圧 64/39 (50) mmHg, 肺毛細血管楔入圧 38 mmHg, 右室圧 62/9 (拡張末期圧 13) mmHg であった. 再度の大動脈弁基部置換術を要すると判断し, 手術可能な施設に転院した.

転院後より急激に循環不全が進行し, 静脈脱血-動脈送血 (VA)-体外式膜型人工肺 (ECMO) 導入を行った. 同院での TEE では, 構造的弁劣化による重症大動脈弁狭窄, 生体弁周囲逆流を認めた. 転院翌日に 21 mm 生体弁での大動脈基部置換術を施行した. 術中所見として, 生体弁は人工血管に直接縫合されており, 生体弁と人工血管の縫合部の 1/3 周が破綻し, 高度石灰化も認めた (Fig. 5). 病理検査では高度石灰化を伴って線維化しており, 培養は陰性であった. 人工心肺からの離脱は困難であり, 左室ベントを加えた ECMO 下に開胸帰室となった.

術後 1 週間で central ECMO 離脱を行い, 術後 13 日目で抜管, 術後 15 日目でカテコラミン終了し, 術後 16 日目で一般病棟へ転床となり, 術後 1 か月で退院となった. 退院時の TTE では左室駆出率 52%, AR なし, 有効弁口面積 1.84 cm^2 , 大動脈弁最大血流速度 1.84 m/s, 大動脈弁平均圧較差 8 mmHg であった. 退院時の TTE でも心尖部アプローチでは描出困難であり, 心窩部アプローチでの評価を行っている. 今後, TEE, MRI, CT などの検査も併用してフォロー

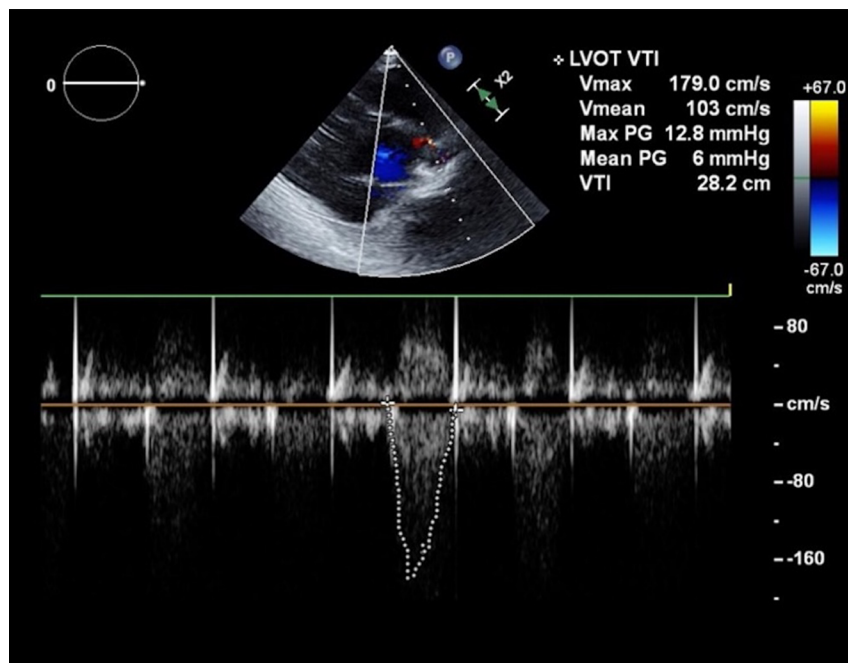


Fig. 3 Transthoracic echocardiogram on admission

The aortic regurgitation was mild, the aortic valve mean pressure gradient (mPG) was 6mmHg, and the aortic valve maximal blood flow velocity (Vmax) was 1.79m/sec.

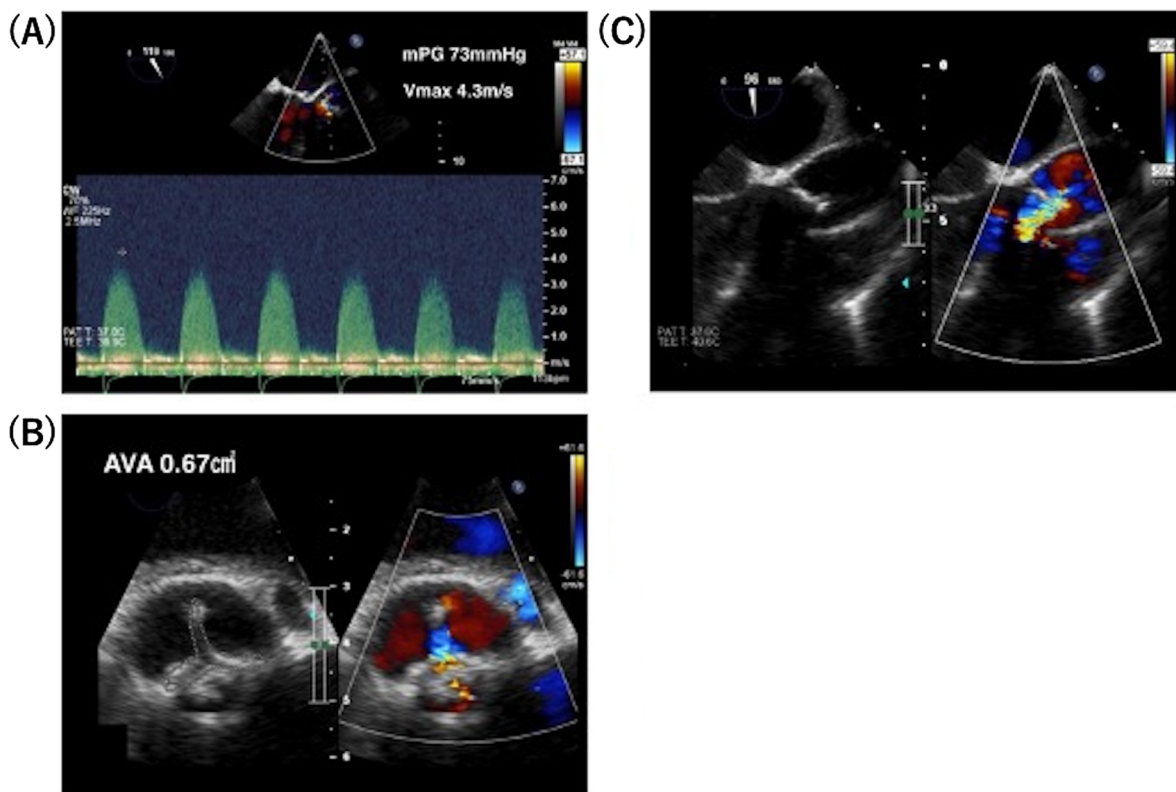


Fig. 4 Transesophageal echocardiography on admission

The mean aortic valve pressure gradient (mPG) was 73mmHg, the maximum aortic valve velocity (Vmax) was 4.3m/sec (A), and the aortic valve area (AVA) was 0.67cm² (B). The aortic regurgitation was moderate (C).

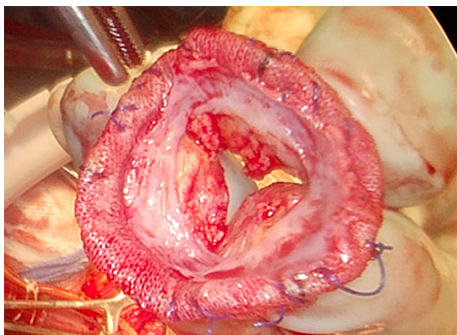


Fig. 5 Extracted bioprosthetic valve

One-third of the circumference of the suture between the bioprosthetic valve and the graft had failed. Severe calcification of the bioprosthetic valve was also observed.

する予定である。

考 察

本症例では、人工血管と生体弁のアーチファクトに加え、側弯症により TTE の描出が困難であった。側弯症を有する患者で TTE の評価が不十分であった症例は、最大矯正位 Cobb 角が有意に大きく、脊椎の flexibility と胸椎後弯角が有意に小さかった³⁾との報告がある。そのため、このような胸郭異常を認め TEE が描出困難と予想される症例に対しては、左側臥位から腹臥位に近い体位で描出し、陥没した肋間をゼリーで埋めるなど工夫が必要である⁴⁾。また、胸郭異常の患者にしばしばみられる痩せ型、立位心では、心窩部からアプローチしたり、心尖部四腔断面から 3D 探触子でビームの角度を回転させたりすると観察できることがある⁵⁾。

TTE で評価が困難な場合の代替として、MRI や CT、TEE による検査が有用と考えられる。MRI は検査時間が長くなるが被爆なく、大動脈形態、心室容積および機能評価、弁逆流の定量化、有効弁口面積を求めることができ、4D-Flow を追加することで精密な血流解析ができる⁶⁾。側弯症手術ではチタンが用いられることが多いが、その場合でも MRI 撮影は可能である。一方、心臓 CT は短時間で終了するため鎮静薬はより少量の投与で施行可能で、生体弁の石灰化や大動脈形態、周辺組織の評価、3D 画像による立体的な構造評価も評価できる⁷⁾。しかし、心臓 CT 撮影に際し至適心拍数を得るため、しばしば用いられるβ遮断薬によって低血圧、徐脈、呼吸困難などの副作用、また被爆を生じうる。TEE は侵襲性が高く静脈麻酔が必要であるが、アーチファクトが少なく大動脈弁、

僧帽弁の形態や狭窄・逆流の機序の評価に優れている。

本症例では生体弁による大動脈基部置換術を行ったが、初回の手術時に有意な大動脈弁狭窄・逆流を認めなかったため VSRR のほうが望ましかった可能性がある。Marfan 症候群の患者における Bentall 術と David 法に限定した VSRR の比較では⁸⁾、VSRR のほうが大動脈遮断時間、体外循環時間が長いにもかかわらず、院内生存率、中長期生存率、再手術回避率は優れ、心不全と大動脈弁閉鎖不全の発生率は Bentall 手術で高かった。大動脈基部拡張、中等度以上の AR は Bentall 手術群でそれぞれ 69%、65%であったのに対し、VSRR 群ではそれぞれ 91%、20%であった。また、Flynn らのメタ解析では、VSRR のほうで遠隔期死亡が少なく、出血関連合併症や感染性心内膜炎も少なく、再手術回避率は両群で有意差を認めなかった⁹⁾。本症例で認めた生体弁の石灰化の機序はよくわかっていないが、ステロイドの長期投与が石灰化の進行を抑制したとの報告もあり、免疫反応が介在している可能性がある¹⁰⁾。また Marfan 症候群では Elastin fragmentation により上行大動脈で石灰化を来すことが多いとされている¹¹⁾。60 歳以下の生体弁置換術例における人工弁機能不全発生率は 15 年で 33%、20 年で 63%と報告されており¹²⁾、本症例は先述の免疫学的機序や Elastin fragmentation による生体弁への石灰化により人工弁機能不全を来した可能性があるかもしれない。Marfan 症候群の Bentall 手術では生体弁の石灰化の進行が早い可能性があり適応は慎重にすべきと考えられる。

以上より、若年者の予防的外科手術として VSRR が良い適応と考えられるが、手術手技に複雑さを要するため熟練した外科医と施設の下で行う必要がある。

結 論

生体弁置換術後に短時間で大動脈弁狭窄による重症心不全に至り、胸郭異常のため TTE で大動脈弁狭窄の進行を発見できず、診断に TEE を要した一例を経験した。胸郭異常がある場合には TTE が描出不良になることが多く、積極的に MRI、CT、TEE などの追加検査を検討すべきである。また Marfan 症候群ではエラスチン由来の蛋白による石灰化亢進が起きやすく生体弁の使用は慎重にすべきである。

謝 辞

本稿の英文校閲に関する記載にご助言いただいた、

Valera James Robert 先生に深謝申し上げます。

倫理的配慮

本症例の投稿にあたり、趣旨の説明を行ったうえで患者の個人情報とプライバシーの保護に配慮し記載することを患者およびその保護者に書面で同意を得た。本稿は症例報告であるため、当院の研究倫理審査委員の規定に従い、審査は不要とされた。

利益相反

日本小児循環器学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

著者役割

今村俊也は本症例の診療に携わり、かつ筆頭演者として論文の構想、執筆を行った。永峯宏樹、山田浩之、大木寛生、遠藤英仁、窪田博は本症例の診療および論文の構想に貢献し、批判的校閲に参与した。前田潤、三浦大は論文の構想、執筆の指導的役割および批判的校閲を担った。

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) Jondeau G, Detaint D, Tubach F, et al: Aortic event rate in the Marfan population. *Circulation* 2012; **125**: 226–232
- 3) Karamlou T, Jang K, Williams WG, et al: Outcomes and associated risk factors for aortic valve replacement in 160 children. *Circulation* 2005; **112**: 3462–3469
- 4) 天野雅史：胸郭異常の心エコーどこに注意すればよいですか？ 心エコー 2020; **21**: 982–989
- 5) 水上尚子：超音波検査の「描出不良」解決テクニック. *Med Technol* 2023; **51**: 1023–1029
- 6) Maragiannis D, Jackson MS, Flores-Arredondo JH, et al: Functional assessment of bioprosthetic aortic valves by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; **9**: 785–793
- 7) Hong SH, Goo HW, Maeda E, et al: Asian Society of Cardiovascular Imaging Congenital Heart Disease Study Group: User-Friendly Vendor-Specific Guideline for Pediatric Cardiothoracic Computed Tomography Provided by the Asian Society of Cardiovascular Imaging Congenital Heart Disease Study Group. *Korean J Radiol* 2019; **20**: 190–204
- 8) Burgstaller JM, Held U, Mosbahi S, et al: A systemic review and meta-analysis: Long-term results of the Bentall versus the David procedure in patients with Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; **54**: 411–419
- 9) Flynn CD, Tian DH, Wilson-Smith A, et al: Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes in Marfan patients undergoing aortic root surgery by composite-valve graft or valve sparing root replacement. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; **6**: 570–581
- 10) David TE, Ivanov J: Is degenerative calcification of the native aortic valve similar to calcification of bioprosthetic heart valves? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**: 939–941
- 11) Wanga S, Hibender S, Ridwan Y, et al: Aortic microcalcification is associated with elastin fragmentation in Marfan syndrome. *J Pathol* 2017; **243**: 294–306
- 12) Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, et al: Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg* 2015; **99**: 831–837