骨形成不全症を合併した大動脈弁閉鎖不全症の1治験例

小 池 則 匡 金 子 達 夫 江 連 雅 彦 佐 藤 泰 史
相 崎 雅 弘 岡 田 修 一 森 下 靖 雄*

症例は51歳、男性で、平成15年10月、労作時息切れのため受けた心臓超音波検査で大動脈弁閉鎖不全症が4年前に比べて進行していたため、手術目的で当科入院となった。小児期より数回の骨折歴あり、身長は146.0 cm、体重は49.0 kgで青色強膜を認めたので、骨形成不全症と診断されていた。血液・凝固系に明らかな異常はなかった。心臓超音波検査では、大動脈弁左冠尖の逸脱が逆流の主たる原因で、バルサルバ洞は軽度拡大していた。大動脈弁置換術（SJM 25 mm）を施行した。胸骨および軟部組織は通常に比べ脆弱な印象であった。大動脈弁は全体に菲薄化した弁尖で、病理組織学的所見（Elastica-Masson 染色）では、弁尖および左室心筋で弾性線維肥厚が著明であった。術後経過は良好であった。骨形成不全症に心・血管疾患の合併することは希であるが、手術による死亡率が約30%と高い。術後21カ月目に心不全で死亡した例の報告もあり、今後注意深い観察を必要とする。日心外会誌 35 巻 2 号：114-117（2006）

Keywords：骨形成不全症，大動脈弁閉鎖不全症，弾性線維，開心術

A Case of Aortic Regurgitation Associated with Osteogenesis Imperfecta Successfully Treated by Aortic Valve Replacement

Norimasa Koike, Tatsuo Kaneko, Masahiko Ezure, Yasushi Sato, Masahiro Aizaki, Syuichi Okada and Yasuo Morishita* (Division of Cardiovascular Surgery, Gunma Prefectural Cardiovascular Center, Maebashi, Japan and Second Department of Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine*, Maebashi, Japan)

A 51-year-old man with osteogenesis imperfecta and who had aortic regurgitation was admitted to our hospital for aortic valve replacement. His height was 146 cm and his weight was 49 kg. The patient had suffered from bone fractures several times since childhood. Bone deformity, blue sclera and his status were clinically indicative of osteogenesis imperfecta. Aortic valve replacement with a 25 mm SJM® prosthetic valve was successfully performed for aortic valve insufficiency and slight annulo-aortic ectasia. Soft tissues and the sternum were fragile. Pathological examination (Elastica-Masson stain) of the aortic valve and left ventricular wall revealed a loss of fibrous tissues and remarkable thickening due to elastic fibers. The patient was discharged 31 days after surgery. Osteogenesis imperfecta is one of the collagen diseases caused by gene abnormality, in which fragile bones are easily fractured. Cardiovascular disease is rarely associated with it and the surgery-related mortality rate is reported to be approximately 30%, due to bleeding. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 35: 114-117 (2006)

Marfan 症候群の患者に心血管合併症が存在することはよく知られているが、同じ遺伝性結合組織疾患である骨形成不全症ではその頻度はきわめて少ない¹⁾。今回われわれは、骨形成不全症を合併した大動脈弁閉鎖不全症（AR）に対し、手術死亡がきわめて高いとされている大動脈弁置換術（AVR）に成功した症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：51 歳，男性。

主訴：労作時息切れ。

既往歴：小児期より数回の骨折歴（長管骨）あり。

家族歴：家族内に骨形成不全症なし。

現病歴：平成 11 年の健診で高脂血症を指摘され、近医を受診、拡張期雑音を指摘された。心臓超音波検査で AR II 度を認めたが、保存的に経過観察下におかれた。平成 15 年 10 月、労作時息切れを認め、心臓超音波検査で AR IV 度と進行していたため、手術目的で当科入院となった。

入院時現症：身長は 146.0 cm、体重は 49.0 kg と、小柄であった。血圧は 135/40 mmHg、脈拍は 84/分、整であった。胸骨右縁第 2 肋間に最強点を有する Levine III 度の拡張期雑音を聴取し、青色強膜を認めた。

血液検査所見：WBC 6,330/ μ l, RBC 524 $\times$ 10⁴/ μ l, Hb 16.5 g/dl, 血小板数 25.1 $\times$ 10⁴/ μ l, APTT 32.9 秒, PT 活性値 100.0%, AT III 109%, FDP 10 μ g/ml と、血液一般および凝固系に明らかな異常はなかった。血液生

2005 年 8 月 8 日受付，2005 年 11 月 17 日採用

群馬県立心臓血管センター心臓血管外科

〒371-0004 前橋市亀泉町甲 3-12

* 群馬大学大学院臓器病態外科学

化学値では、尿酸が 7.8 mg/dl と軽度上昇していたのみで、ほかに明らかな異常はなかった。

胸部単純 X 線所見：心胸郭比が 55% と、心臓は軽度拡大していた。

図1 心臓超音波検査所見（上：短軸 下：長軸）
大動脈弁は 3 尖弁で、明らかな器質的な変化はなく、左冠尖の逸脱が逆流の主たる原因と思われた。大動脈基部の径が 37 mm と、バルサルバ洞は軽度拡大していた。

大していた。

心電図所見：正常洞調律、心拍数は 75/分、V₅ および V₆ 誘導で R 波は増高し、V₅ 誘導で ST は低下していた。

心臓超音波検査所見：大動脈弁は 3 尖弁で、明らかな器質的な変化はなかった。左冠尖と右冠尖の間の交連部と左冠尖と無冠尖の間の交連部よりそれぞれ逆流を認め、左冠尖の逸脱が逆流の主たる原因と思われた。左室拡張末期径は 72 mm、左室収縮末期径は 53 mm とそれぞれ拡張し、左室内腔は著明に拡大していた。大動脈基部の径が 37

図2 切除標本肉眼所見
石灰化など明らかな器質的な変化はなく、全体に菲薄化した弁尖であった。

図3 病理組織学的所見（Elastica-Masson 染色，×10）
弁尖：左室側の線維性結合組織の減少および弾性線維の肥厚が著明で、粘液変性変化もみられた。

図4 病理組織学的所見（Elastica-Masson 染色，×25）
左室心筋：心内膜側の弾性線維肥厚が著明であった。

mm と、バルサルバ洞は軽度拡大していた。左室駆出率は 50% で、全体の収縮は保たれていた (図 1 上: 短軸, 図 1 下: 長軸)。

手術所見: 平成 15 年 10 月に、胸骨正中切開で手術を行った。胸骨および軟部組織は通常に比べ脆弱な印象で、上・下大静脈の 2 本脱血, 上行大動脈送血で体外循環を確立した。大動脈弁を確認したところ、弁は 3 尖で全体に菲薄化していた。弁尖の切除後、25 mm の人工弁 (St. Jude Medical, St. Paul, MN) で大動脈弁を置換した。胸骨はチタン製ワイヤー 6 本を用いて閉鎖した。開胸時より骨・軟部組織からの出血が目立ち、それらの止血にやや難渋したが、大動脈縫合部や送脱血部位からの出血は比較的容易に制御された。体外循環時間は 112 分、大動脈遮断時間は 78 分、術中出血量は 216 ml であった。術中に希釈式自己血輸血を 450 ml 施行し、同種血輸血は回避しえた。なお、患者の同意のもと、左室心筋生検も施行した (左室前壁心筋組織を心内膜側より約 2 g 採取した)。

切除標本肉眼所見: 石灰化など明らかな器質的な変化はなく、全体に菲薄化した弁尖であった (図 2)。

病理組織学的所見: Elastica-Masson 染色を弁尖および左室組織に行った。弁尖における左室側の線維性結合組織の減少および弾性線維の肥厚が著明で、粘液変性変化もみられた (図 3)。左室心筋は心内膜側の弾性線維肥厚が著明であった (図 4)。

術後経過: 手術当日、気管内挿管チューブを抜管し、心嚢に留置したドレーンは術後第 2 病日に抜去しえた。ドレーンの総量は 235 ml であった。術後第 11 病日目の心臓超音波検査で、人工弁および心機能に問題ないことを確認し、術後第 31 病日に軽快退院した。

考 察

骨格異常に大動脈弁閉鎖不全症を伴った症例の鑑別疾患は、Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群、骨形成不全症などが考えられる。Marfan 症候群は高身長であること、arm span が身長より長いこと、クモ指症が身体的特徴である。Ehlers-Danlos 症候群は皮膚の過伸展と脆弱、易出血、弛緩関節などが特徴的である。骨形成不全症は易骨折性およびそれに伴う骨格・体型異常、青色強膜、難聴などが特徴的である。これらのうち、自験例は体型異常により骨形成不全症と診断されていた。

骨形成不全症は骨脆弱性、青色強膜、難聴、歯牙形成不全、成長障害、骨格奇形などを症状とする遺伝性結合組織疾患である。Type I コラーゲンの異常を原因とし、Type I コラーゲンの豊富な組織すなわち骨組織、腱、靱帯、強膜、歯などに障害が起こる。Type I コラーゲンをコードする遺伝子は同定されており、COL1A1, COL1A2 と呼

表 1 Sillence 分類

病 型	遺伝形式	症 状
Type I	常染色体優性	骨脆弱性 青色強膜 ±聴力障害 I A: 歯牙形成不全なし I B: 歯牙形成不全あり
Type II	常染色体劣性	四肢骨脆弱性 頭蓋形成不全 周産期死亡
Type III	常染色体劣性	高度骨脆弱性 正常強膜 成長障害・骨格奇形 ±歯牙形成不全
Type IV	常染色体優性	骨脆弱性 正常強膜 ±成長障害 ±骨格奇形 IV A: 歯牙形成不全なし IV B: 歯牙形成不全あり

ばれ、骨形成不全症例ではこれらの遺伝子に異常がみられる²⁾。

骨形成不全症は臨床症状や生命予後、遺伝形式が多岐にわたっている。ほぼ正常な発育をとげるものから胎児期・周産期に死亡するものまで重症度はさまざまである。骨形成不全の病型分類としては、Sillence が 1981 年に発表した Sillence 分類 (表 1) が知られている³⁾。Type I, Type IV の生命予後は比較的良好とされるが、常染色体劣性遺伝である Type II, Type III の予後は不良とされ、胎児期や周産期に多発骨折を起こし死亡する症例はこれに該当する。骨脆弱性はすべての病型に共通する症状であるが、骨折を起こしても骨癒合は正常と同様に得られる⁴⁾。自験例の家族歴は不明確であったものの、骨脆弱性、青色強膜を呈し、歯牙形成不全を認めなかったことから、骨形成不全症 Sillence 分類 Type I A が最も疑われる。

骨形成不全症の発生頻度は Marfan 症候群とほぼ同様 (1/40,000~1/60,000) であるが、心・血管疾患を合併することは Marfan 症候群と異なり希である¹⁾。その内訳は大動脈弁閉鎖不全症 (45.2%)、僧帽弁閉鎖不全症 (19.0%)、連合弁膜症 (14.3%) と、報告されている⁵⁾。また、諸家の報告によると、骨形成不全症における心臓手術の死亡率は約 30% と高率である⁶⁻⁸⁾。そのおもな原因は、毛細血管の脆弱性、血小板機能障害、第 VIII 因子の減少などの凝固因子の欠陥などによる易出血性が示唆されている^{7,9-11)}。自験例では、大動脈基部の径が 37 mm と拡大が軽度で、かつ、上記のような危険因子を有する症例と思われるので、大動脈弁置換術のみを選択した。また、自験例の胸骨は脆弱な印象をうけたので、通常、胸骨ワイヤーとしてステンレス製ワイヤーを 5 本用いているが、今回はチタン製ワイヤーを 6 本用いて閉胸した。チタン製ワイヤーを選択した理由は、ステンレス製ワイヤーに比べて強度はやや劣るものの生体適合性が高いからである。なお、スターナルバンドでは肋間組織からの出血が懸念され、自験

例のような易出血性が示唆された患者には不適當であると考えたため、胸骨ワイヤーを選択した。

心病変の病理組織学的所見としては、cystic mucoid あるいは myxomatous degeneration を伴う線維性結合組織の著明な減少が明らかにされており、Marfan 症候群にみられる組織所見と同一といわれている¹²⁾。自験例においても、弁尖組織において、1) 線維結合組織の減少、2) 弾性線維の肥厚、3) 粘液変性変化、などが認められた。左室心筋組織に、心内膜側の弾性線維肥厚がみられたことにより、本疾患が弁尖のみならず心筋組織異常をもきたしている可能性が示唆される。幸い、自験例は、周術期において出血などに難渋することもなく軽快退院したが、人工弁の機能不全を認めなかったにもかかわらず、術後 21 カ月目に心不全で死亡した例の報告もあり¹³⁾、今後の注意深い観察が必要である。

結 語

骨形成不全症における心臓手術では、組織の脆弱性による心血管破裂や出血が危惧される。とくに、出血については毛細血管の脆弱性、血小板機能障害、凝固因子の減少などが原因とされる。自験例では、異常出血はなく、良好な経過をたどったが、弾性線維の肥厚が大動脈弁のみならず左室心筋にも認められ、今後も注意深い経過観察が必要である。

文 献

1) Stein, D. and Kloster, F. E.: Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta. *Am. Heart J.* **94**: 637-641:

- 1977.
- 2) Slayton, R. L., Deschenes, S. P. and Willing, M. C.: Nonsense mutation in the COL1A1 gene preferentially reduce nuclear levels of mRNA but not hnRNA in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *Matrix Biol.* **19**: 1-9, 2000.
- 3) Sillence, D.: Osteogenesis imperfecta: An expanding panorama of variants. *Clin. Orthop.* **159**: 11-25, 1981.
- 4) 古川了子, 渡辺 健, 浦田士郎ほか: 骨形成不全症の兄弟に発生した尺骨肘頭骨端線離開の 3 例. *中部整災誌* **46**: 753-754, 2003.
- 5) 前川佳彰, 林 輝美, 瀬戸恒生ほか: 大動脈弁輪拡張症による大動脈弁閉鎖不全症と僧帽弁腱索断裂に伴う僧帽弁閉鎖不全症を合併した骨形成不全症の 1 手術例. *J. Cardiol.* **29**: 89-94, 1997.
- 6) Almassi, G. H., Hughes, G. R. and Bartlett, J.: Combined valve replacement and coronary bypass grafting in osteogenesis imperfecta. *Ann. Thorac. Surg.* **60**: 1395-1397, 1995.
- 7) Moriyama, Y., Nishida, T., Toyohira, H. et al.: Acute aortic dissection in a patient with osteogenesis imperfecta. *Ann. Thorac. Surg.* **60**: 1397-1399, 1995.
- 8) Wong, R. S., Follis, F. M., Shively, B. K. et al.: Osteogenesis imperfecta and cardiovascular disease. *Ann. Thorac. Surg.* **60**: 1439-1443, 1995.
- 9) Criscitiello, M. G., Ronan, J. A., Jr., Besterman, E. M. et al.: Cardiovascular abnormalities in osteogenesis imperfecta. *Circulation* **31**: 255-262, 1965.
- 10) Evensen, S. A., Myhre, L. and Stormorken, H.: Haemostatic studies in osteogenesis imperfecta. *Scand. Haematol.* **33**: 177-179, 1984.
- 11) 柏木平八郎: 遺伝性結合組織疾患の出血性素因に関する臨床的ならびに凝血学的研究. *内科* **23**: 763-768, 1969.
- 12) 中村夏樹, 園田隆次, 尾畑憲司ほか: 連合弁膜症を合併した先天性骨形成不全症の 1 例. *心臓* **19**: 1365-1372, 1987.
- 13) Waters, D. D., Clark, D. W., Symbas, P. N. et al.: Aortic and mitral valve replacement in a patient with osteogenesis imperfecta. *Chest* **72**: 363-364, 1977.