

## Williams 症候群に合併する大動脈弁上狭窄と関連した重症感染性心内膜炎の1例

## Intractable Infective Endocarditis Associated With Supraaortic Stenosis in Williams Syndrome: A Case Report

丸吉 秀朋  
中谷 敏  
安村 良男  
中嶋 博之<sup>\*1</sup>  
庭屋 和夫<sup>\*1</sup>  
笹子 佳門<sup>\*2</sup>  
安藤 太三<sup>\*3</sup>  
宮武 邦夫  
山岸 正和

Hidetomo MARUYOSHI, MD  
Satoshi NAKATANI, MD, FJCC  
Yoshio YASUMURA, MD  
Hiroyuki NAKAJIMA, MD<sup>\*1</sup>  
Kazuo NIWAYA, MD<sup>\*1</sup>  
Yoshikado SASAKO, MD<sup>\*2</sup>  
Motomi ANDO, MD<sup>\*3</sup>  
Kunio MIYATAKE, MD, FJCC  
Masakazu YAMAGISHI, MD,

### Abstract

A 17-year-old man with supraaortic stenosis associated with Williams syndrome was admitted to our hospital for intensive treatment for intractable infective endocarditis. The patient had a history of percutaneous balloon valvuloplasty for aortic stenosis in 1992. He was well until late in 1999, when he had a high temperature after dental work-up. The diagnosis was infective endocarditis but antibiotic therapy was not effective. He was transferred to our clinic. Transthoracic echocardiography demonstrated bicuspid aortic valve, supraaortic stenosis, mitral valve prolapse with severe regurgitation and scattered vegetations on the anterior mitral and aortic valves. In addition, transesophageal echocardiography showed innumerable mobile vegetations located from Valsalva's sinus to the descending aorta. Aortic root and arch replacement with a homograft and mitral valve replacement with an artificial valve were successfully performed to eliminate the infective endocarditis. In the present patient, the flow jet across the supraaortic stenosis seemed to cause a predisposition to severe endocarditis.

J Cardiol 2002 Jul; 40(1): 25-30

### Key Words

- Heart defects, congenital (Williams syndrome)
- Aortic valve stenosis (supraaortic stenosis)
- Cardiac surgery (homograft)
- Endocarditis

### はじめに

感染性心内膜炎は、心臓血管系において、あらかじめ何らかの器質的病変を認める部位を基点として、発症・増悪すると考えられる。これには、逆流性疾患における変性弁組織や狭窄性病変における高流速の血流

ジェットにより傷害を受けた組織などが含まれる。今回、我々は動脈弁上狭窄の既往を有し、これに対する経皮的狭窄解除術施行後に難治性の感染性心内膜炎を発症した Williams 症候群症例を経験した。本症例に対しては、積極的にホモグラフトを用いた大動脈置換と人工弁による僧帽弁置換術を同時施行し、一定の治

国立循環器病センター 内科心臓部門, <sup>\*1</sup>心臓血管外科: 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1; <sup>\*2</sup>(現)りんくう総合医療センター 心臓血管外科, 大阪; <sup>\*3</sup>(現)藤田保健衛生大学医学部 心臓血管外科, 愛知  
Divisions of Cardiology and <sup>\*1</sup>Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center, Osaka; <sup>\*2</sup>(present) Division of Cardiovascular Surgery, Rinku General Medical Center, Osaka; <sup>\*3</sup>(present) Division of Surgery, Fujita Health University School of Medicine, Aichi  
Address for correspondence: YAMAGISHI M, MD, FJCC, Division of Cardiology, National Cardiovascular Center, Fujishirodai 5-7-1, Suita, Osaka 565-8565

Manuscript received March 14, 2002; revised April 30, 2002; accepted April 30, 2002

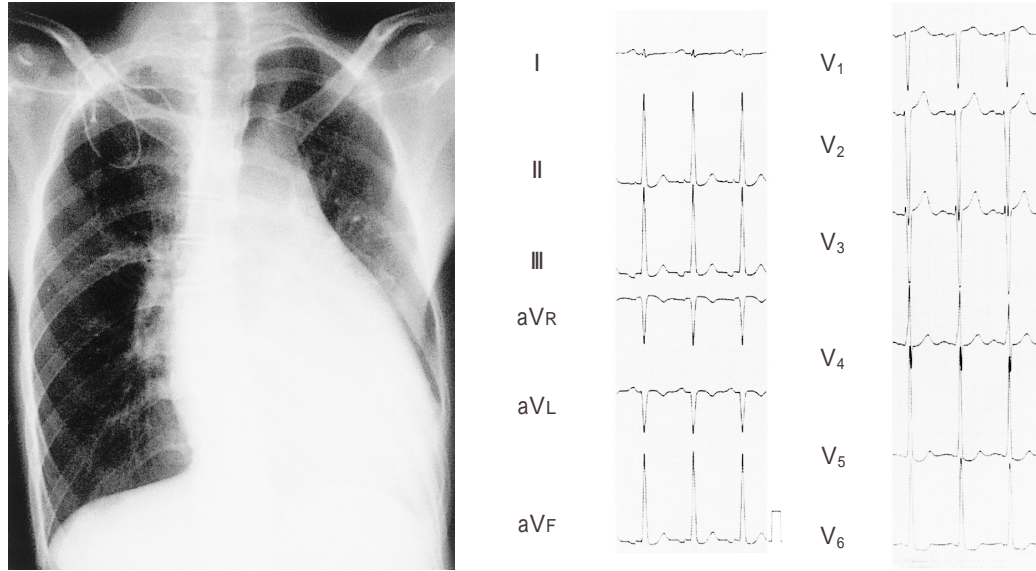


Fig. 1 Chest radiograph (left) and electrocardiogram (right) on admission

療効果をみた。

### 症 例

症 例 17歳, 男性

主 訴: 発熱.

既往歴: 3歳時, てんかん発作.

家族歴: 弟が胆道閉鎖症のため0歳で死亡.

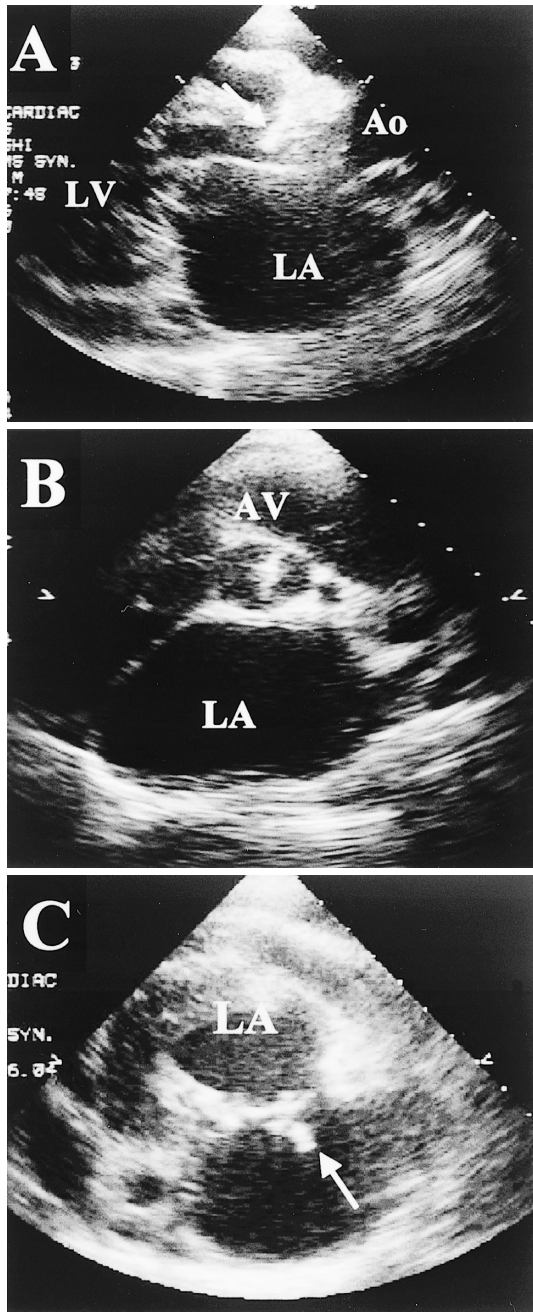
現病歴: 小児期より運動時に呼吸困難を伴うことがあり, Williams症候群に伴う大動脈弁上狭窄, 僧帽弁逸脱症に伴う僧帽弁逆流と診断されていた. 1992年頃, 他医での検索により大動脈弁上狭窄部での圧較差が133 mmHgと高値を示したため, バルーン法による経皮的動脈形成術が施行された. その結果, 同部位での圧較差は70 mmHgまで低下したという. その後, 比較的順調に経過していたが, 1999年12月末に歯科治療後より, 37-38℃位の弛張熱が認められるようになった. 近医での心エコー図検査により, 僧帽弁と大動脈弁に疣贅が観察されたため, 感染性心内膜炎の診断で当該病院へ入院した. 起炎菌はセファゾリン, ペラシリン, セフロキシムなどに感受性を示したため, 複数の抗生物質治療を受けたが, 次第に疣贅の増大が認められたため, 薬剤療法の限界と考えられ, 手術治療目的で2000年5月に当センターへ転院した.

入院時現症: 37.4℃の発熱を認めた. 顔貌は妖精様であり, 知能発育遅延を伴っていた. 胸部では胸骨右

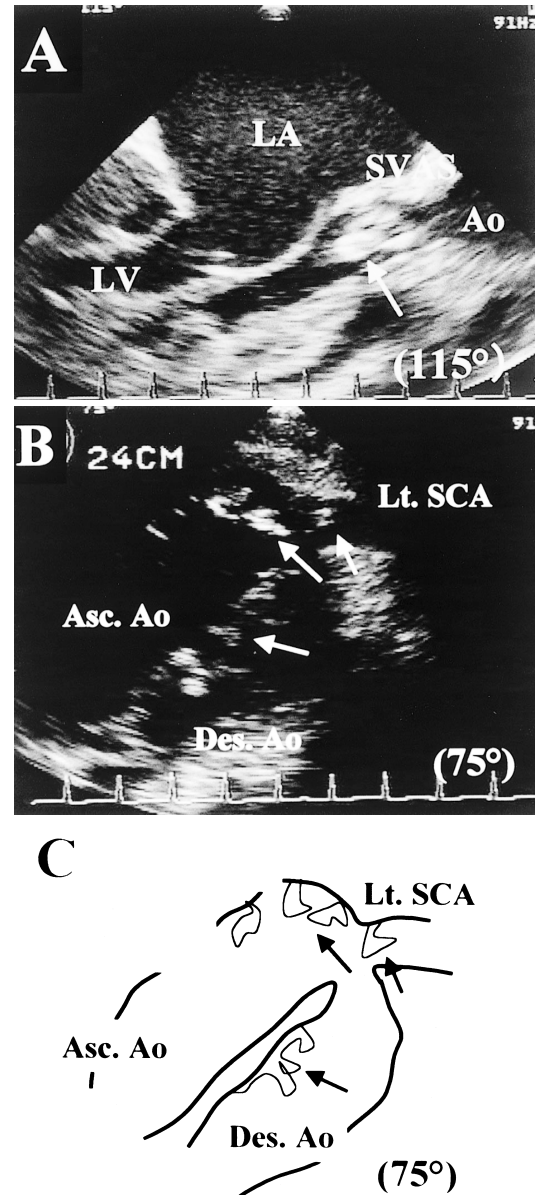
縁第2肋間において頸部方向に放散するLevine 度の駆出性収縮期雑音, および心尖部にLevine 度の汎収縮期雑音を聴取した. 皮膚所見には特記すべき事項は認められなかった.

入院時検査所見: 血球検査では白血球数は8,600/ $\mu$ lで好中球80.1%と左方移動し, Hb 10.7 g/dl, Ht 32.5%と軽度の貧血が認められた. C反応性蛋白は9.2 mg/dlと依然高値であり, 赤沈値も1時間134 mm, 2時間154 mmと著明に亢進していた. 前医での血液培養の結果によると *Streptococcus sanguis* Iが陽性であった. なお, 血清Caは9.2 mg/dlと正常範囲であった.

胸部X線写真では心胸郭比が64%に増大し, 心電図は正常洞調律であったが, 左房負荷所見と左室肥大所見および胸部<sub>5-6</sub>誘導でのST低下が認められた (Fig. 1). 経胸壁心エコー図法では, 傍胸骨長軸像において左室肥大と心収縮能の低下 (短縮率22%), 心腔液の貯留とともに, 大動脈弁および僧帽弁に付着する可動性の異常エコー像が認められ (Fig. 2), また中等度以上 ( - 度) の僧帽弁逆流が認められた. 大動脈弁上に狭窄部位が認められ, ドップラー法によると圧較差は100 mmHgであった. 短軸像において大動脈弁が二尖弁であることが確認された. 大動脈弁の開放は良好で, 同部位での血流速度は1.0 m/secで, 大動脈弁狭窄の所見は認められなかった. 上行大動脈以遠を詳細に観察するため 経食道心エコー図検査を施行した.

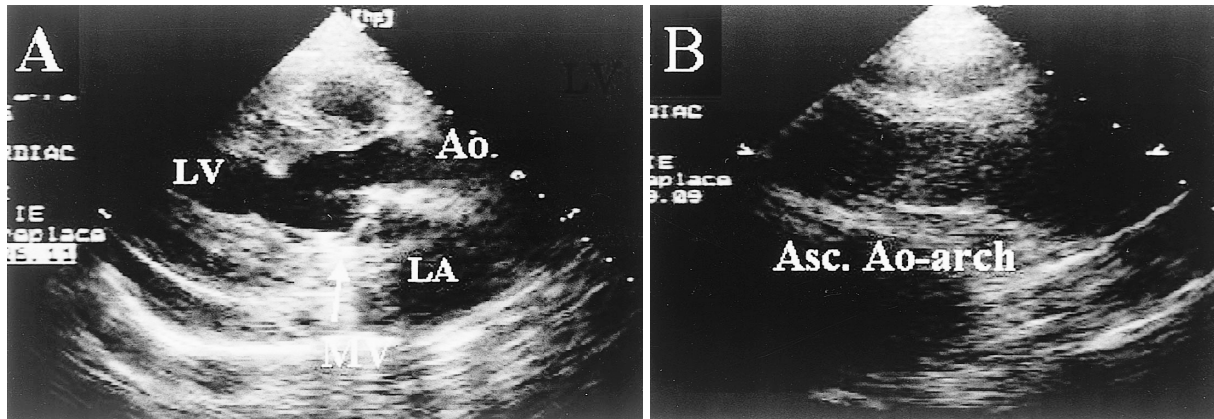


**Fig. 2** Transthoracic echocardiograms in the parasternal long-axis view (A) and parasternal short-axis views at the aortic valve (B) and mitral valve levels (C)  
 Vegetations were seen on the aortic and mitral valves (arrows). The aortic valve appeared to be bicuspid.  
 LV = left ventricle; LA = left atrium; Ao = ascending aorta; AV = aortic valve.



**Fig. 3** Transesophageal echocardiograms (A, B) and schematic representation of (B, C)  
 A vegetation on the aortic valve (A, arrow), innumerable vegetations located from the ascending to descending aorta and mobile vegetations (B, arrows) were visible.  
 Ao = aorta; Asc. Ao = ascending aorta; Des. Ao = descending aorta; Lt. SCA = left subclavian artery.  
 Other abbreviations as in Fig. 1.

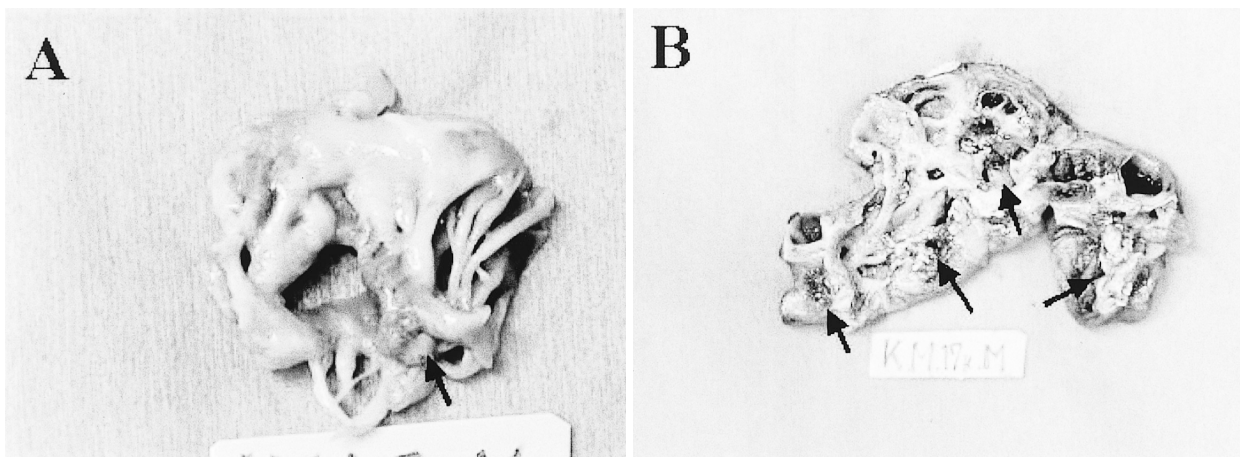
これによると、大動脈の弓部から鎖骨下動脈入口部を越えて下行大動脈に至る複数の部位に可動性に富む茸状の疣贅が多数認められた (Fig. 3)。また、頭部磁気共鳴画像検査において、右中大脳動脈遠位で約 8mm の動脈瘤の存在が疑われた。



**Fig. 4** Transthoracic echocardiograms after surgery in the parasternal long-axis view (A) and suprasternal view (B)

Mild pericardial effusion was shown. The mitral valve was replaced by an artificial valve (St. Jude Medical valve). No vegetation was found in the cardiac chamber and the aorta.

Asc. Ao-arch = ascending aorta-arch; MV = mitral valve. Other abbreviations as in Fig. 1.



**Fig. 5** Gross specimens of the vegetations on the anterior mitral leaflet (A) and aortic arch (B)

入院後経過: 入院後, 感受性を示したセファゾリン (6g/day), アミカマイシン (200mg/day) による薬剤治療を試みたが, 炎症所見の改善はなく, 経胸壁および経食道心エコー図検査で多数の疣贅が認められたため, 薬剤治療の限界と判断し, 外科的治療を行った. 正中切開によりアプローチした. 右腋動脈, 右大腿動脈送血のもと, 可及的遠位まで大動脈を切除し, 選択的脳循環灌流を併用下に, まずホモグラフトで弓部置換術を行った. さらに, 大動脈基部から上行大動脈を同ドナーのホモグラフトを用いて置換し, 両者を上行大動脈-弓部移行部で接続した. 引き続き, 若年者であることより, 長期の耐久性を考慮して, St.

Jude Medical 弁による僧帽弁置換術を行った (Fig. 4). このときの術中所見では, 僧帽弁前尖に局限した疣贅, また上行大動脈から弓部には茸状の疣贅が無数に認められた (Fig. 5). なお, 心臓液に関しては, 心エコー図上心収縮低下を認めたこと, 術中に提出した検体の培養も陰性であったことから, 心不全によるものと推察された. 術後より, 解熱傾向となり, 炎症反応の改善をみた.

#### 考 察

本症例は Williams 症候群に合併した大動脈弁上狭窄を基礎疾患として, 歯科治療を契機に発症した重症,

難治性の感染性心内膜炎症例である。長期に及ぶ薬剤治療には反応が乏しく、結果的に大動脈弁、上行大動脈、大動脈弓部、下行大動脈、さらに僧帽弁での疣贅の発症をみた。このような症例では可及的に人工血管の使用は避けるべきとの考えから、大動脈基部から上行大動脈にはホモグラフトを用い、置換に成功した。

Williams 症候群はCa代謝異常を基本病態とし、臨床的には妖精様顔貌、精神発達遅延、心血管奇形、とくに大動脈弁上狭窄を示す臨床症候群である<sup>1)</sup>。2万人に1人という頻度のまれな疾患で、大動脈弁上狭窄は本症候群にみられる最も多い心血管系異常であり<sup>2)</sup>、通常、冠動脈起始部直上に認められるという<sup>3)</sup>。Ca代謝異常に伴い動脈硬化が進展する全身性疾患とされており<sup>2)</sup>、大動脈弁上での狭窄部位には組織学的に大動脈中膜の肥厚と異形成が観察され、エラスチンの減少、コラーゲンの増加、平滑筋の異常配列などが認められる<sup>4)</sup>。他の心血管系異常としては僧帽弁逸脱、大動脈縮窄、末梢性肺動脈狭窄、心室中隔欠損、心房中隔欠損、大動脈弁狭窄(二尖弁)、解離性大動脈瘤、冠動脈狭窄、心筋梗塞、動脈硬化、高血圧などを合併することもある<sup>2)</sup>。

本症例では大動脈弁上狭窄に加えて、大動脈二尖弁、僧帽弁逸脱の合併が確認された。Hallidie-Smithら<sup>5)</sup>の66例での検討では全症例に大動脈弁上狭窄が認められ、僧帽弁逸脱は15%に、大動脈二尖弁は11.6%に認められたという。

Williams 症候群の予後を規定する因子として、大動脈弁上狭窄の重症度が重要視される<sup>3)</sup>。これは、大動脈弁狭窄症と同じく狭窄の進展に伴う心不全の発症や突然死、および心内膜炎発症と関連する可能性がある<sup>6)</sup>。実際、無症状でありながら、大動脈弁上狭窄が重篤であったため、突然死をきたす Williams 症候群の報告もある<sup>3)</sup>。興味あることに圧較差20mmHg以内の弁上狭窄では長期間変化、増悪をみるものが少ないが、圧較差が20mmHg以上の場合には加齢とともに狭窄が急速に悪化するという<sup>7)</sup>。これには、Williams 症候群では上行大動脈の発育が不良であることも関係するとの指摘もある<sup>8)</sup>。

弁上狭窄が50mmHg以上の圧較差を呈する場合には圧較差解除の適応と考えられるが<sup>2)</sup>、バルーン法による大動脈形成術が、狭窄部病変形態が砂時計型の場合に有効との報告がある<sup>9)</sup>。本症例はバルーン拡張術

を過去に受けたが、圧較差が依然残存しており、疣贅付着部位から考察して、残存狭窄を通過する血流ジェットによる大動脈壁障害が広範な疣贅の形成に関与したものと推察された。なお、本症例のように、大動脈弁上狭窄に加えて、大動脈二尖弁、僧帽弁逸脱を伴う場合は感染性心内膜炎に関して中等度の危険群と考えられており<sup>10)</sup>、このような合併奇形の存在が心内膜炎の重篤化に寄与した可能性も考えられた。内皮の損傷と同部位の非感染性血栓が感染性心内膜炎の成立過程の開始に不可欠とされており<sup>11)</sup>、この意味においてバルーン法による形成術後の内膜損傷ならびに同部での血栓形成が心内膜炎の温床になる可能性は十分考えられよう。実際、傷害を受けない大動脈が直接心内膜炎をきたすことはまれであるとされており<sup>12)</sup>、報告のほとんどは人工血管置換術後や先天奇形症例での合併である。Picarelliら<sup>13)</sup>の小児での検討では、治療抵抗性の感染性心内膜炎26例のうち胸部大動脈の心内膜炎が認められたのはわずか1例であったという。

本症例では大動脈弁、上行大動脈、弓部置換にホモグラフトを用いた。これは、これらの部位での広範な感染対策として用いたものである。Vogtら<sup>14)</sup>によると、大動脈の重症感染性心内膜炎治療としてホモグラフトの使用が他の治療器材に比較して急性期、慢性期予後からみて有効であるという。Williams 症候群では内在する動脈硬化を基盤とする血管病変が広く分布すると考えられることから、局所的な人工血管を用いるより、効果的に感染源を絶つことが可能であったものと推察される。僧帽弁における感染性心内膜炎に対するホモグラフトの使用に関しては、海外での報告はあるが<sup>15)</sup>、我が国での現状としてはいまだ一般的とはいえず<sup>16)</sup>、現時点では弁形成術か弁置換術(機械弁もしくは生体弁)に頼らざるをえないのが現状である。本症例では僧帽弁尖の肥厚や変性が強く、僧帽弁形成術は困難であった。若年であることから、より長期的な耐久性を考え、機械弁置換術を選択した。本症例は感染の沈静化には成功したが、心血管手術後24日目に感染性脳動脈瘤の破裂によると思われる脳出血を併発したため、今なお社会復帰に向けてのリハビリテーションを施行中である。

## 結 語

1) Williams 症候群に合併した感染性心内膜炎の1例



を経験した。

- 2) Valsalva洞から大動脈弓部，僧帽弁前尖に及ぶ広範な多数の疣贅が認められた。
- 3) 大動脈弁上狭窄部を通過する血流ジェットが広範

な疣贅形成に関与したと考えられた。

- 4) 手術治療に際しては，大動脈にはホモグラフトを使用し，また僧帽弁置換も同時に行い感染の沈静化をみた。

要 約

症例は17歳，男性．Williams症候群に伴う大動脈弁上狭窄に対して1992年に経皮的動脈形成術を受けていた．1999年末頃，歯科治療後より発熱したが放置された．翌年より近医にて感染性心内膜炎の診断で加療を行うが改善せず，当センター転院となった．心エコー図検査により僧帽弁前尖，大動脈弁および上行大動脈狭窄部より遠位側に疣贅が認められた．経食道心エコー図法ではValsalva洞から大動脈弓部に多数の可動性に富む疣贅が確認された．黄色ブドウ球菌が動脈血から検出され，抗生物質療法に抵抗性であったため，ホモグラフトによる大動脈弓部，基部置換術および人工弁による僧帽弁置換術を行い，感染の沈静化に成功した．大動脈弁上狭窄部におけるジェット血流が心内膜炎の遷延に関与したと思われ，このような場合にはホモグラフトを用いての置換術が必要と推察される．

*J Cardiol* 2002 Jul; 40(1): 25 - 30

文 献

- 1) Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB: Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; **24**: 1311 - 1318
- 2) 賀藤 均: Williams症候群．小児内科; 1996; **28**(増刊号): 180 - 183
- 3) Friedman WF: Aortic stenosis. in Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult(ed by Allen HD, Gutgessell HP, Clark ED), 5th Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995; pp1102 - 1107
- 4) van Son JA, William DE, Danielson GK: Pathology of coronary arteries, myocardium, and great arteries in supravalvular aortic stenosis: Report of five cases with implications for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; **108**: 21 - 28
- 5) Hallidie-Smith KA, Karas S: Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Arch Dis Child* 1988; **63**: 809 - 813
- 6) Friedman WF, Silverman N: Supravalvular aortic stenosis. in Heart Disease(ed by Braunwald E, Zipes DP, Libby P), 6th Ed. WB Saunders, Philadelphia, 2001; pp1549 - 1550
- 7) Wessel A, Pankau R, Kececioglu D: Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; **52**: 297 - 301
- 8) Wren C, Oslizlok P, Bull C: Natural history of supravalvular aortic stenosis and pulmonary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 1625 - 1630
- 9) Jacob JLB, Coelho WHC, Machado NCS, Garzon SA: Initial experience with balloon dilatation of supravalvular aortic stenosis. *Br Heart J* 1993; **70**: 476 - 478
- 10) Durack DT: Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995; **332**: 38 - 44
- 11) Sanyal SK, Wilson N, Twum-Danso K, Abomelha A, Sohler S: Morexella endocarditis following balloon angioplasty of aortic coarctation. *Am Heart J* 1990; **119**: 1421 - 1423
- 12) 谷本京美: 感染性心内膜炎: 何をどう診るか．心エコー2001; **2**: 900 - 913
- 13) Picarelli D, Leone R, Duhagon P, Peluffo C, Zuniga C, Gelos S, Canessa R, Nozar JV: Active infective endocarditis in infants and childhood: Ten-year review of surgical therapy. *J Card Surg* 1997; **12**: 406 - 411
- 14) Vogt PR, Brunner-La Rocca HP, Carrel T, von Segesser LK, Ruef C, Debatin J, Seifert B, Kiowski W, Turia MI: Cryopreserved arterial allografts in the treatment of major vascular infection: A comparison with conventional surgical techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **116**: 965 - 972
- 15) Doty DB, Doty JR, Flores JH, Millar RC: Cardiac valve replacement with mitral homograft. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; **13**(Suppl 1): 35 - 42
- 16) 本村 昇, 本真一: 同種弁移植の成績と適応．日外会誌2001; **102**: 325 - 329