

原 著

# マルファン症候群の重症度と予後 —主に非手術例と手術例を比較検討して—

東京女子医科大学 成人医学センター

ノウミ ノブコ ヤマグチ ホリエ トシノブ  
能美 伸子・山口いづみ・堀江 俊伸

東京女子医科大学 日本心臓血圧研究所 内科

タカハシ サナエ セキグチ モリエ ヒロサワコウシチロウ  
高橋 早苗・関口 守衛・広沢弘七郎

東京女子医科大学 日本心臓血圧研究所 外科

ハシ モト アキ マサ  
橋 本 明 政

(受付 昭和60年2月28日)

## Severity and Prognosis of Marfan Syndrome —Comparison of Non-Operated and Operated Cases—

Nobuko NOHMI, Izumi YAMAGUCHI and Toshinobu HORIE

The Institute for Geriatrics (Director: Prof. Minoru SHIBUYA)

Tokyo Women's Medical College

Sanae TAKAHASHI, Morie SEKIGUCHI and Koshichiro HIROSAWA

Department of Medicine, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College

Akimasa HASHIMOTO

Department of Surgery, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College

84 cases of Marfan syndrome with cardiovascular complications were divided into non-operated and operated group and their severity and prognosis were compared each other.

25 cases of the non-operated group consisted of 13 survivors and 12 deaths. Prognosis of the non-operated group was extremely worse and patients succumbed to either congestive heart failure or acute dissection accompanied by annulo-aortic ectasia at mean age of 29 years. 39 cases of the operated group consisted of 42 survivors and 17 deaths. Prognosis of this group was worse in patients with congestive heart failure, anginal pain or dissecting aneurysm accompanied by annuloaortic ectasia. Recently postoperative outcome is improving and 3 hospital deaths occurred among 33 operated cases since 1977.

It is important to grasp accurately the severity of cardiovascular complications and perform the operation at an adequate time. Prognosis will be improved by careful follow-up of cases as a systemic disease postoperatively.

### 序 言

マルファン症候群は先天性結合組織疾患の1つであり、その主要徴候は、心血管系症状・骨格系症状および眼症状である。特に心血管系病変の重症度は予後を左右する上で、きわめて重要であり自覚症状を訴えてからの死亡迄の平均寿命は約2年

とされており、平均死亡年齢は32歳と報告されている<sup>1)</sup>。マルファン症候群の基本病変は、大血管の嚢胞性中膜壊死によるものとされ、その主要病変は大動脈と肺動脈にみられる。また弁の粘液腫様変性ないし弁輪拡張、腱索の延長によるとされる僧帽弁病変、及び先天性心疾患の合併も認めら

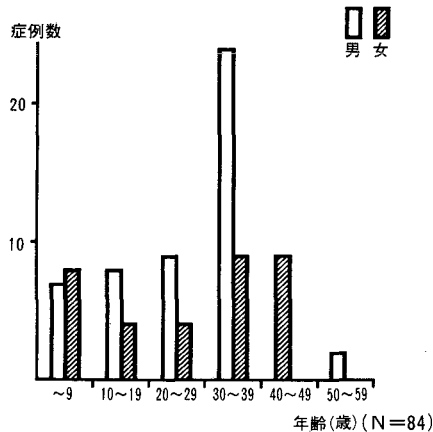


図1 マルファン症候群84例の初診時年齢と性分布

	非手術例	手術例
生存例	13	42
死亡例	12	17
合計	25	59

(N=84)

図2 マルファン症候群84例の検索対象

れる。

近年これらの心血管系病変に対して積極的に外科治療が施行され、予後の改善に期待するところが多い。今回我々は当施設における心血管系病変を合併したマルファン症候群について非手術例と手術例の予後について検討し、それぞれの重症度及び手術時期について考察を加えたのでここに報告する。

### 対 象

1965年より1983年までに東京女子医大日本心臓血圧研究所に入院し、マルファン症候群と診断された84例を対象とした。診断基準<sup>2)</sup>としての骨格系病変と心血管系病変が認められ、さらに家族内発症のあるものか、または水晶体脱臼のあるものが56例であり、上記4所見のうち2病変を認めるものが28例であった。84例中心血管造影を77例に施行し、剖検は18例であった。年齢は3カ月から61歳で男56例、女25例であった(図1)。84例中非手術例は25例で、うち生存13例、死亡12例であり、

病 変	症 例 数
AAE	2
AAE + AR	21
AAE + MR	6
AAE + AR + MR	17
AAE + AR + Dissection	18
AAE + AR + MR + Dissection	3
Dissection	2
Aneurysm	8
MR	9
CHD	6

AAE=Annulo aortic ectasia; AR=aortic regurgitation; (N=84)  
MR=mitral regurgitation; CHD=congenital heart disease.  
Dissection 及 Aneurysm は AAE を認めないもの

図3 マルファン症候群84例の主要心血管系病変

手術例は59例のうち生存42例、死亡17例であった(図2)。

### 結 果

#### 1. マルファン症候群の主要心血管系病変について

主要心血管系病変は、annulo aortic ectasia (ここでは大動脈弁閉鎖不全症の出現を認めないものとする。以下 AAE と略す) 2 例、AAE と弁膜症の合併44例、AAE と解離性大動脈瘤の合併21例、解離性大動脈瘤のみ2例、嚢状動脈瘤7例、僧帽弁疾患9例、先天性心疾患6例であった。そのうち AAE と大動脈弁閉鎖不全症が21例と最も多く、次に AAE に解離性大動脈瘤を合併する症例で18例であった(図3)。

#### 2. 非手術例の検討

非手術例25例の入院時の病態を生存13例、死亡12例について比較検討した。平均年齢は生存例で18歳と若く、死亡例では29歳であった。生存例でみると13例中12例は、僧帽弁逸脱症候群、軽度の僧帽弁閉鎖不全症、AAE であり軽症例であった。死亡例では AAE、弁膜症、解離性大動脈瘤を併発した8例は全例死亡しており、入院時急性解離例が5例、慢性解離例が3例であった。急性解離死亡例は全例が De Bakey 1 型で、慢性解離例は III 型が多かった(表1)。

マルファン症候群非手術死亡12例の直接死因を

表1 マルフアン症候群非手術例の内訳と病態からみた予後

症例と病態	生存例	死亡例
症 例 数	13	12
年 齢	5～52歳	3～42歳
(平均年齢)	(18歳)	(29歳)
AAE + 解離性大動脈瘤	0	8
(急性解離)	(0)	(5)
(慢性解離)	(0)	(3)
心 不 全	1	7
AAE + 狭心痛	0	1

AAE=annulo aortic ectasia

(N=25)

表2 マルフアン症候群非手術例12例の死因

死 因	症 例 数
心 不 全	5
急性解離性大動脈瘤	4
破 裂	(1)
急性心筋梗塞	(1)
腎 不 全	(1)
胃 穿 孔	(1)
上行大動脈瘤破裂	1
脳 塞 栓	1
肺 炎	1

(N=12)

みると、心不全5例、急性解離性大動脈瘤4例、上行大動脈瘤破裂1例、脳塞栓1例、肺炎1例であった。心不全死5例中3例は、解離性大動脈瘤によって増悪した大動脈弁閉鎖不全による心不全で内科的治療に反応せず死亡した。他の2例は僧帽弁閉鎖不全による心不全で、1例は剖検にて僧帽弁腱索断裂を認めた。急性解離性大動脈瘤による死亡4例のうち、1例は心タンポナーデ、1例は急性心筋梗塞、1例は腎不全、1例は胃穿孔による腹膜炎を合併していた(表2)。

### 3. 手術例の検討

手術例59例の入院時の病態について生存41例、死亡17例につき比較検討した。平均年齢は生存例28歳、死亡例33歳であった。心不全、狭心痛を併発した例では手術成績が悪く、特に両者を合併した症例は手術成績が不良であった。また解離性大動脈瘤とAAEを併発した例は手術成績が不良で

表3 マルフアン症候群手術例の内訳と病態からみた予後

症例と病態	生存例	死亡例
症 例 数	41	17(10)
年 齢	3ヵ月～49歳	1歳半～58歳
(平均年齢)	(28歳)	(33歳)
心 不 全	11	14(8)
狭 心 痛	2	6(5)
心不全+狭心痛	1	6(5)
AAE + 解離性大動脈瘤	5	8(5)
解離性大動脈瘤	2	1(1)
緊急手術例	1	6(4)

( )Hospital Death.

(N=59)

表4 弁膜症を伴うマルファン症候群手術例の内訳と病態からみた予後

症例と病態	生存例(N=35)	死亡例(N=15)
CTR(%)	~69	30
	70~	5
AR	I~II	5
	III~IV	17
MR	III~IV	3
		1
AR III MR I~II	8	0
AR III以上 MR III以上	1	3

(N=50)

AR=aortic regurgitation; MR=mitral regurgitation;

I II III IV=弁膜症の逆流度 Sellers 分類による;

CTR=cardio-thoracic-ratio. 50例中1例は心血造影未施行

あり、13例中8例が死亡した。内科的に心不全、狭心痛発作の増悪をコントロールできずに緊急手術となった7例中6例が死亡した(表3)。手術例のうち、弁膜症を合併した50例について生存35例、死亡15例を比較検討した。心胸郭比をみると生存例は69%以下、死亡例は70%以上が多かった。弁膜症の逆流度(Sellers 分類)をみると、大動脈弁閉鎖不全I~II度で手術を施行した5例は全例生存しており、III~IV度では28例中11例が死亡した。また僧帽弁閉鎖不全III~IV度で手術を施行した4例中3例が生存していた。大動脈弁閉鎖不全III度以上と僧帽弁閉鎖不全III度以上の2弁疾患は4例あり、3例が死亡していた(表4)。

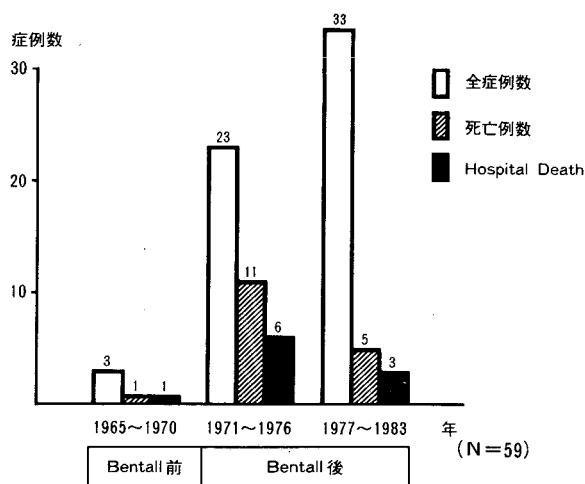


図4 マルフアン症候群の年度別にみた手術成績

#### 4. 年度別にみたマルファン症候群の手術成績と手術術式

1965年より1983年までの手術成績と術式を3期に分けて比較した。

I期：1965年より1970年，Bentall法が施行される以前

II期：1971年より1976年，Bentall法が施行された時期

III期：1977年より1983年，Bentall法にCardioplegiaが併用された時期

I期では症例3例中，死亡1例であり，II期では症例23例中，死亡6例，III期では症例33例中死亡3例と，Cardioplegiaの併用と手術術式の改善により手術成績は向上してきている(図4)。III期での手術内容をみるとBentall法18例，僧帽弁人工弁置換術5例，Bentall法と大動脈冠動脈バイパス手術2例，Bentall法と僧帽弁人工弁置換術3例，Bentall法とペースメーカー植え込み術1例，大動脈解離閉鎖術と大動脈弁人工弁置換術1例，Thrombo-exclusion法1例，肺動脈管開存症切断術1例，ファロー四徴症心内修復術1例であった(表5)。

#### 5. マルフアン症候群の長期予後

手術例47例，非手術例12例の長期予後を比較してみた。非手術例12例は自覚症状出現時点からの生存期間を，手術例は退院後，1年，2年，3年，

表5 マルフアン症候群59例の手術術式と成績

手術施行年	手術術式	症例数	死亡例数
1965~1970	代用血管移植術	1	1(1)
	VSD	1	0(0)
	PDA	1	0(0)
1971~1976	Bentall	19	9(5)
	Bentall+MVR	2	2(1)
	VSD	1	0(0)
	PDA	1	0(0)
1977~1983	Bentall	18	3(3)
	MVR	5	1(0)
	Bentall+A-Cbypass	2	0(0)
	Bentall+MVR	3	0(0)
	Bentall+PMimplantation	1	0(0)
	Dissectiontear 閉鎖術+AVR	1	1(0)
	Thrombo-exclusion	1	0(0)
	PDA	1	0(0)
	T/F	1	0(0)

( )Hospital Death.

(N=59)

VSD=ventricular septal defect ;

PDA=patent ductus arteriosus ;

MVR=mitral valve replacement ;

A-C bypass=aortocoronary bypass ;

PM=pacer maker ; AVR=aortic valve replacement ;

T/F=tetralogy of Fallot.

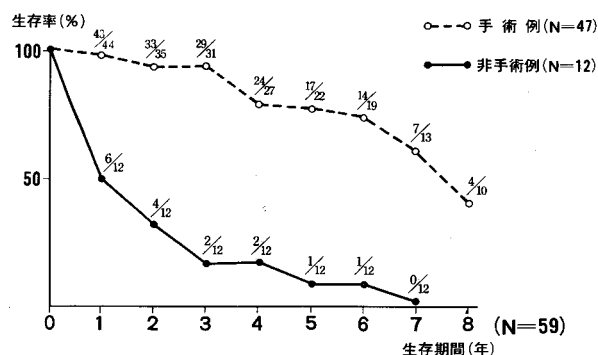


図5 マルフアン症候群非手術例と手術例の長期予後

4年，5年，6年，7年，8年において消息の確認できた症例数に対する生存者数の割合を示した(図5)。調査時点において，退院後よりの期間がその時点まで経過していない症例は分母及び分子より除去してあるので，年月が経過するにつれて生存曲線は上昇する可能性がある。50%生存率は非手術例で1年，手術例で7年6カ月であった。

手術例の遠隔死亡7例の死因は、突然死2例、心筋梗塞1例、心不全1例、血液凝固異常による脳出血1例、不明2例であり、手術後生存期間は6ヵ月から9年で平均4年10ヵ月であった。

### 考 察

心血管系病変を有するマルファン症候群の予後が非常に悪いことは多くの報告によって知られている<sup>1)~3)</sup>。非手術例について生存例と死亡例を比較検討すると、生存例では家族歴から検索された症例が多く、年齢も10歳代前半までの症例がほとんどである。心血管系病変は僧帽弁逸脱症候群、軽度の僧帽弁閉鎖不全症、AAE、AAEと軽度の大動脈弁閉鎖不全症であった。死亡例についてみると、不定の胸背部痛、狭心痛、心不全などの自覚症状が出現してから来院する症例がほとんどで、年齢も20~30歳代と高齢であり、初診時にすでに、高度の僧帽弁閉鎖不全症、AAE、大動脈弁閉鎖不全症、解離性大動脈瘤の合併を認めるものが多かった。大動脈解離及び解離性大動脈瘤は解離口が数個以上あり何回にもわたり解離がくりかえされたと思われる症例と、急性発症した例があり、特に後者においてDe Bakey 1型は予後が悪かった。急性解離性大動脈瘤で死亡した4例は全例、発症前に不定の胸背部痛、狭心痛、不整脈など、なんらかの警告と思われる自覚症状があるが、軽度の為に放置しており、このうち3例は胸部レ線心上心拡大があり、全例剖検にて高度のAAE、大血管の嚢胞性中膜壊死を認めている。マルファン症候群の心血管系病変は胎生期にすでに始まっていると言われており<sup>1)</sup>、解離性大動脈瘤や大動脈瘤破裂で死亡した小児例も報告されている<sup>4)~6)</sup>。当施設でも3歳の女児で大動脈瘤破裂で死亡した症例があり、剖検で大動脈・肺動脈、その他比較的大い血管の中膜に嚢胞性中膜壊死を認めている。小児例で成人と同様の病変を認めることから考えると、大血管嚢胞性中膜壊死がabiotrophyとしての血行力学的負荷による疲労現象だけによって生じているとは考えにくい。しかし多くの症例で、問題となる大動脈病変は成人にみられること、AAEについてみると加齢と共に増大すること、AAEの最大径とAAE中膜病変度(嚢胞性

中膜壊死と弾性線維断裂・消失の程度)とは有意な相関がみられること、当施設においての症例では、大動脈解離合併時期はAAEの最大径が60mm前後で年齢は20歳以降の症例であった<sup>7)</sup>。マルファン症候群の自然歴が非常に悪いため、家族的検索を含めて、早期に診断を確立すること、外来で定期的に合併する心血管系病変の状態を正確に把握し、その進行を経過観察し、自覚症状の有無にかかわらず適切な時期に外科治療に踏み切ることが予後の改善につながるものと思われる。

近年マルファン症候群に対して積極的に外科治療が施行されるようになり手術成績も向上してきた<sup>8)~10)</sup>。手術施行例59例の生存例と死亡例を比較検討してみると、死亡例では手術時平均年齢が高齢で33歳であり、心不全または狭心痛の既往があり、AAEに解離性大動脈瘤を合併したものが多かった。また弁膜症の重症度はCTRが70%以上、大動脈弁閉鎖不全がⅢ度以上、大動脈弁閉鎖不全Ⅲ度以上と僧帽弁閉鎖不全Ⅲ度以上の2弁疾患が多数を示めていた。これらのことより手術時期を考えると、Bentall法の適応としては自覚症状の有無にかかわらずAAEの最大径が5~6cm以上<sup>7)8)</sup>、AAEに大動脈解離または解離性大動脈瘤の合併を確認、狭心痛または心不全の既往、大動脈弁閉鎖不全の出現を認めた場合には手術療法とする。僧帽弁逸脱症候群による僧帽弁閉鎖不全症単独のものは、大動脈病変に比較すると、手術術式は確立されており手術成績もよい。僧帽弁置換術の適応としては、難治性細菌性心内膜炎、心機能低下を伴う腱索断裂、難治性不整脈、心不全の出現<sup>11)12)</sup>、僧帽弁閉鎖不全の逆流度Ⅲ度以上の症例である。AAEと大動脈弁閉鎖不全症と僧帽弁閉鎖不全症を合併している症例では、Bentall法と僧帽弁置換術を同時に施行することが望ましい。胸部、腹部大動脈瘤は動脈径が5~6cmであれば手術療法<sup>13)</sup>を施行する。

マルファン症候群の術後遠隔死亡の原因としては、晩期合併症によるものと、他の新たな部位の心血管系異常によるものがある。晩期合併症としては、Bentall手技における冠動脈吻合部の縫合不全による冠動脈の狭窄・閉塞に原因する狭心痛、

心筋梗塞がある。遠隔死亡7例中、突然死2例と心筋梗塞1例の原因として、冠動脈口の縫合の問題、弁自体の機能不全、血栓症などが考えられた。他の新たな部位の血管系異常として、Bentall手術後、腹部大動脈瘤破裂の診断で、腹部代用血管移植術を施行した2例の経過がある。マルファン症候群は先天性結合組織異常であるため、手術部位を含めて新たな部位の合併症をおこしてくる可能性が高く、手術後も慎重なる経過観察と、必要な場合には積極的な手術療法が望まれる。

### 結 語

マルファン症候群84例において、非手術例と手術例を比較し、重症度および予後について検討した。

1. 非手術例の予後は悪く、心不全、狭心痛の既往のあるもの、特に急性解離性大動脈瘤を合併したものは著しく悪かった。

2. 適切な時期に外科治療に踏み切ることが予後の改善につながるものと思われる。

3. 合併する心血管系病変は進行性であり、手術後も全身疾患として慎重に経過観察していくことが大切である。

### 文 献

- 1) McKusick, V.A.: Heritable disorders of connective tissue. 4th ed. Saint Louis: CV Mosby Co 61~223 (1972)
- 2) Murdoch, J.L., et al.: Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. N Engl J Med 286(15) 804~808 (1972)

- 3) Halpern, B.L., et al.: A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with date on survivship without treatment. Johns Hopkins Med J 129(3) 123~129 (1971)
- 4) Koenigsberg, M., et al.: Fetal Marfan syndrome: Prenatal ultrasound diagnosis with pathological confirmation of skeletal and aortic lesions. Prenatal diagnosis 1(4) 241~247 (1981)
- 5) Lababidi, Z., et al.: Early cardiac manifestations of Marfan's syndrome in the newborn. Am Heart J 102(5) 943~945 (1981)
- 6) Wong, F.L., et al.: Cardiac complications of Marfan's syndrome in a child. Am J Dis Child 107(4) 404~409 (1964)
- 7) 能美伸子・他: AAEを伴うマルファン症候群の自然歴—臨床・病理学的検討—. 脈管学 00 000~000 (0000)
- 8) Pyeritz, R.E., et al.: Surgical repair of the Marfan aorta: Technique, Indications and Complications. Johns hopkins Med J 151(2) 71~82 (1982)
- 9) Crawford, E.S., et al.: Mal.: The Marfan's syndrome: Surgical technique and follow-up in 50 patients. Ann Thorac Surg 29(5) 428~433 (1979)
- 11) Eguchi, S., et al.: Surgical treatment of floppy mitral valve syndrome in children. J. Thorac Cardiovasc Surg 71(6) 899~903 (1976)
- 12) Jeresaty, R.M.: Mitral valve prolapse. Raven Press New York (1979) 222~225
- 13) 橋本明政: 大動脈瘤の診断. 重症度診断. 現代医療 16(4) 1183~1191 (1984)