

Loeys-Dietz syndromeの1例

長沼雄二郎¹ 蒔田 真司¹ 安孫子明彦¹ 肥田 龍彦¹ 盛合 美光² 中村 元行¹

要 旨：51歳，女性。2001年に破裂性腹部大動脈瘤と解離性大動脈瘤に対してそれぞれ，Y字型人工血管置換術と上行弓部置換術の既往がある。2007年にDeBakey IIIb型の大動脈解離を発症した。頭蓋，骨格，皮膚に特徴的所見を認め，病歴，身体所見，遺伝学的検査からLoeys-Dietz syndromeと診断した。第105病日に胸腹部人工血管置換術を行い，術後は良好に経過した。(J Jpn Coll Angiol, 2008, 48: 363-365)

Key words: Loeys-Dietz syndrome, Marfan-associated disorders, TGF- β receptor mutation

序 言

Marfan症候群(Marfafn syndrome: MFS)は全身性結合組織疾患であるが，その臨床症状の出現様式は多彩であり，現行の診断基準を満たさない例も多く存在する。最近になり，TGF- β 受容体異常を原因とするLoeys-Dietz syndrome(LDS)がMarfan類縁疾患として報告された¹⁾。今回，3度の大動脈人工血管置換術を行って良好な経過が得られたLDSの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳，女性。

主訴：胸背部痛。

既往歴：45歳時に当センターで破裂性腹部大動脈瘤に対して緊急Y字型人工血管置換術を施行した。その際の造影CT検査で上行大動脈に解離性大動脈瘤を指摘され，引き続き上行弓部置換術を行った。

家族歴：兄が心血管疾患(詳細不明)のため緊急手術を受けたが死亡している。

現病歴：2007年3月8日，18時頃，起立した際に突然の胸背部痛を自覚し近医へ搬送され，急性大動脈解離(DeBakey IIIb，偽腔開存型)の診断で同院へ緊急入院した。降圧を中心とした内科的治療を受けていたが，入院

中の造影CT検査で経時的に胸腹部大動脈径の拡大がみられ，第49病日に当センターへ転入院した。

初診時現症：身長162cm，体重45kg，arm spanは166cmと身長より大であった。頭部には口蓋垂裂，眼間開離，下顎後退がみられ，口蓋垂裂に伴う器質性構音障害も認められた。四肢にはクモ状指がみられた。皮膚には過伸展性と半透明性があり，腹部の手術痕には腹壁癒痕ヘルニアがみられた。極軽度の精神遅滞があった。

胸腹部造影CT検査：下行大動脈の横隔膜レベルにエントリーがあるDeBakey IIIb型の偽腔開存型解離がみられた。大動脈は肝臓レベルで最大短径48mmと拡大していた(Fig. 1)。上行弓部大動脈と腹部大動脈は人工血管により置換されており，吻合部に異常はなかった。

遺伝学的検査：病歴と身体所見からLDSを疑い，本人の承諾のもとに遺伝学的検査を行った。TGF- β 2型受容体に2個のミスセンス変異型塩基置換を確認した。1063 G > C(ALA 355 PRO)はOMIM(Online Mendelian Inheritance in Man number, 609192)に登録があり病的変異と判断した。

臨床経過：諸検査の結果から手術適応があると判断し，第105病日に胸腹部人工血管置換，分枝再建術(肋間動脈Th9, 10, 11，腹腔動脈，上腸間膜動脈，両側腎動脈)を行った。術後は吻合部瘤や対麻痺などの合併症はなく経過し，第128病日に退院した。2008年2月現在も定期的に外来へ通院し，経過良好である。

¹岩手医科大学附属循環器医療センター循環器科

²八戸赤十字病院循環器科

2008年2月27日受付 2008年10月17日受理

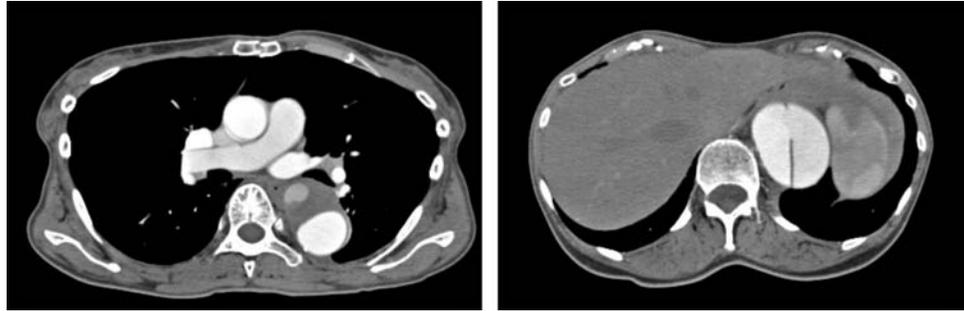


Figure 1
 A: Computed tomography shows aortic dissection at the pulmonary artery level.
 B: Entry exists at the level of the diaphragm, and dissection initiates and propagates from this tear.

考 察

MFSは常染色体優性遺伝の全身性結合組織疾患であり、その臨床症状の出現様式は多彩である。MFSはフィブリリン1遺伝子変異が病因であることが知られているが²⁾、最近になり第2の疾患遺伝子座が存在し、その責任遺伝子がTGF-β受容体であることが明らかとなった³⁾。TGF-β受容体変異を有し、動脈瘤と眼間開離と口蓋垂裂を3主徴とする新規結合組織疾患としてLDSが同定された¹⁾。TGF-βは、受容体を介して細胞増殖、細胞周期停止、アポトーシス、細胞外マトリックス形成に関与するサイトカインであり、TGF-β受容体変異により細胞外マトリックス形成に関わるTGF-β情報伝達系の機能が喪失することが知られている。Loeysらは、典型的な顔貌を有するLDS 1型と、血管型Ehlers-Danlos症候群に関連する症状を有するLDS 2型に分類し、遺伝学的検査と詳細な臨床症状を検索している。その結果、LDS 1型のすべての症例にTGF-β受容体変異がみられ、頭蓋、骨格、皮膚、その他の臓器に多くの臨床所見があることを報告している。日常診療で口蓋垂裂に遭遇することは稀で、さらに眼間開離を伴った特徴的顔貌は本症候群を疑う重要なヒントとなる。本症例は病歴と身体所見と遺伝学的検査からLDSと診断したが、身体所見では3主徴を満たし、頭蓋、骨格、皮膚、その他の臓器にわたる約20項目のうち11項目が陽性であった(**Table 1**)。本邦でのLDSの報告も散見されるようになっており⁴⁾、動脈瘤診療での病因検索の際に想起すべき症候群である。

LDSは若年期に致命的な大動脈イベントを引き起こすが、本症例も破裂性腹部大動脈瘤と解離性大動脈瘤に対し、3度の人工血管置換術を行っている。今回置換し

Table 1 Clinical characteristics of the patient and previous presentation reported by Loeys et al.

	The patient	Frequency of LDS*
Hypertelorism	+	90%
Cleft palate or bifid uvula	+	90%
Aortic root aneurysm	+	98%
Aneurysm of other vessels	+	52%
Arterial tortuosity	+	84%
Craniosynostosis	+	48%
Malar hypoplasia	+	60%
Blue sclerae	-	40%
Ectopia lentis	-	0%
Arachnodactyly	+	70%
Pectus deformity	-	68%
Scoliosis	-	50%
Talipes equinovarus	-	45%
Joint laxity	-	68%
Velvety skin	+	28%
Translucent skin	+	32%
Patent ductus arteriosus	-	35%
Arterial septal defect	-	22%
Developmental delay	+	15%

*LDS: Loeys-Dietz syndrome

た(胸腹部)大動脈の最大短径は48mmと高度な拡大はなかったが、短期間で瘤径に拡大傾向があり早期手術の方針とした。TGF-β受容体異常の判定が予防的血管手術の実施とその至適時期の検討に有用であることが指摘されており¹⁾、LDSの的確な診断と早期外科治療で致命的な大動脈イベントの予防が可能と考えられる。動脈瘤の内科治療としては、降圧薬として広く用いられているアンジオテンシンII 1型受容体拮抗薬(ARB)の効果が期待さ

れる。MFSの動物モデルを用いた検討では、ARBであるロサルタンや抗TGF- β 中和抗体が大動脈壁の傷害を改善させ、動脈瘤の発症を予防することが報告されている⁵⁾。

LDSが常染色体優性形式の遺伝疾患であることから、血縁者への対応も重要である。本症例の場合、兄は心血管疾患により突然死し、次女は口蓋垂裂の手術歴を、長男は側弯症の手術歴を有しており、その遺伝性がうかがえる。しかし、遺伝学的検査は一生涯変化することのない、将来を予見し得る遺伝学的情報を明らかにするもので、さまざまな倫理的問題が起こり得る。本症例に対する遺伝学的検査は発症者の病因診断が目的であったが、血縁者に対する検査は発症前診断が目的となる。心血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン⁶⁾には、治療法や予防法が確立されていない成人型心血管疾患の発症前検査は基本的に行われるべきではないと記されている。血縁者に検査を行う際には、事前に遺伝カウンセリングが必要であり、十分な倫理的配慮が不可欠である。

結 語

LDSの診断が早期外科治療の選択を決定づけ、致命的大動脈イベントを予防できたと思われた1例を経験した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、遺伝学的検査に好意的にご協力いただいた横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学の水口 剛先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Loeys BL, Schwarze U, Holm T et al: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med*, 2006, **355**: 788–798.
- 2) Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al: Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 1991, **352**: 337–339.
- 3) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T et al: Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*, 2004, **36**: 855–860.
- 4) Togashi Y, Sakoda H, Nishimura A et al: A Japanese family of typical Loeys-Dietz syndrome with a TGFBR2 mutation. *Intern Med*, 2007, **46**: 1995–2000.
- 5) Habashi JP, Judge DP, Holm TM et al: Losartan, an ATI antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 2006, **312**: 117–121.
- 6) 中澤 誠, 青見茂之, 梅村 敏 他: 心血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン. *Circ J*, 2006, **70** Suppl IV : 1329–1375.

A Case of Loeys-Dietz Syndrome

Yuhjiroh Naganuma,¹ Shinji Makita,¹ Akihiko Abiko,¹ Tatsuhiko Koeda,¹ Yoshiteru Moriai,² and Motoyuki Nakamura¹

¹Department of Cardiology, Iwate Medical University, Memorial Heart Center, Iwate, Japan

²Department of Cardiology, Hachinohe Red Cross Hospital, Aomori, Japan

Key words: Loeys-Dietz syndrome, Marfan-associated disorders, TGF- β receptor mutation

Loeys-Dietz syndrome (LDS) is a recently discovered condition associated with an increased risk of aortic aneurysm and a widespread systemic involvement, similar to that observed in Marfan syndrome. We report a case of a 51-year-old woman with LDS. At the age of 45 years, she underwent Y-graft replacement for ruptured abdominal aortic aneurysm and total arch replacement for dissecting thoracic aneurysm. Six years later, she developed acute aortic dissection, and was admitted to our hospital. Clinical features included craniofacial disorders such as hypertelorism and bifid uvula, and a history of aortic events was documented. LDS was diagnosed based on her past history, physical examination, and genetic testing. She has been doing well since she underwent thoracoabdominal aortic replacement with reconstruction of costal arteries and abdominal branches. (*J Jpn Coll Angiol*, 2008, **48**: 363–365)

Online publication February 2, 2009