

不安定狭心症および Leriche 症候群を合併した弾性線維性偽黄色腫の 1 例

Pseudoxanthoma Elasticum Associated With Unstable Angina and Leriche Syndrome : A Case Report

柗 卓志*
吉川 純一
大倉 宏之
本多 康浩
赤阪 隆史

Takashi HIIRAGI*
Junichi YOSHIKAWA
Hiroyuki OKURA
Yasuhiro HONDA
Takashi AKASAKA

Abstract

A 64-year-old man with a history of intermittent claudication presented with chest pain. On admission, he had yellowish papules with a "plucked chicken" appearance on his neck. Histological examination of the biopsy specimen of the lesion revealed degeneration and calcification of elastic fibers in the dermis. His daughter also had similar histological changes in the skin. The diagnosis was pseudoxanthoma elasticum. Fundoscopic examination revealed angioid streaks. Electrocardiography showed inverted T waves in V₂-V₆, and echocardiography revealed hypokinesis in the anterior wall of the left ventricle. Emergency catheterization showed 90% stenosis in the left anterior descending coronary artery, total occlusion of the abdominal aorta, and severe stenosis in the right subclavian artery. He was treated medically and had no recurrent episodes of chest pain. A careful examination for cardiovascular diseases should be considered in patients with pseudoxanthoma elasticum.

Key Words

pseudoxanthoma elasticum, angina pectoris, Leriche syndrome, angioid streaks, elastic fiber

はじめに

弾性線維性偽黄色腫 (pseudoxanthoma elasticum: PXE) は全身の弾性線維の変性と石灰化をきたし、皮膚、眼底、血管に特徴的な所見を呈する遺伝性疾患である。まれな疾患であるが、進行性であり、若年性や多発性の心血管病変のある症例においては、眼底・皮膚の所見により本症を鑑別疾患として考慮する必要がある。

今回われわれは、多彩な心血管病変を呈し、皮膚・眼底所見より弾性線維性偽黄色腫と診断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 64 歳, 男

主 訴: 胸痛

現病歴: 1988 年頃より、間欠性跛行あり。1994 年 8 月、反復する労作時胸痛が 3 日間続き、本院受診。心電図上、V₂-V₆ で陰性 T 波を認め、不安定狭心症の診断で緊急入院となった。

既往歴: 軽度高脂血症、難治性胃潰瘍、喫煙

家族歴: 特記すべきことなし

入院時現症: 意識清明。身長 165 cm, 体重 50 kg。血圧は上肢 (左) 100/60 mmHg, (右) 70 mmHg/ 触。下肢 (左) 56 mmHg/ 触, (右) 58 mmHg/ 触。心拍数 71/min, 整。頸部、両側腋窩部、臍周囲、両側鼠径部の皮膚

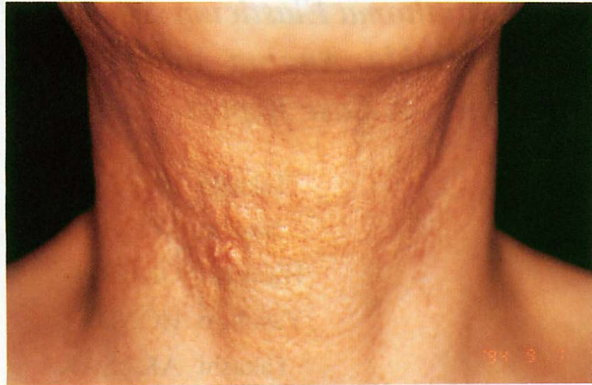


Fig. 1 Skin lesion on the patient's neck

Yellowish papules had coalesced to form plaques with a "plucked chicken" appearance. Similar lesions were also seen on the axilla and inguinal regions.

に、黄色小結節が集簇し線条溝を伴う扁平隆起性病変 (**Fig. 1**) あり。心音では S4 を聴取。呼吸音は清明。右鎖骨上窩に血管性雑音を認める。左眼は外傷性失明。

入院時検査所見：血液検査上、白血球 $10,600/\text{mm}^3$ と軽度上昇。CK は 73 IU と正常範囲内。総コレステロールは 220 mg/dl であり、TG は 231 mg/dl と軽度上昇を認めた。胸部 X 線写真上、心拡大や肺うっ血を認めず、心電図 (**Fig. 2**) では、V₂-V₆、II、III、aV_F で T 波の陰転化、I、aV_L で ST 低下を認めた。

心エコー図 (**Fig. 3**) では、左室 (left ventricle: LV) 前壁から前壁中隔にかけて軽度壁運動低下を認め、LV wall motion score index は 1.3 であった。左室流入血流パターンより、拡張能障害 (abnormal relaxation pattern) を認めた。

入院後経過：緊急カテーテル検査施行。冠動脈造影 (**Fig. 4**) では、右冠動脈には有意病変なく、左冠動脈前下行枝 (分節 7, 9)、回旋枝 (分節 15PD) に 90% 狭窄を認め、責任病変は左前下行枝狭窄 (分節 7) と考えられた。また腹部大動脈造影 (**Fig. 5**) と慢性期に施行した digital subtraction angiogram により、腎動脈下大動脈から両側総腸骨動脈まで完全閉塞しており、側副血路を介して、総腸骨動脈以下の下肢の血流は保たれていることが判明した。胸部大動脈造影 (**Fig. 6**) では、右鎖骨下動脈起始部に 90% 狭窄を認めた。また慢性期 (入院第 15 日) の左室造影 (**Fig. 7**) では、分節 2, 3 の壁運動低下を認め、駆出率は 54% であった。

頸部の皮疹の生検を施行 (**Fig. 8**)。組織学的に、真皮中層から深層にかけて、弾性線維の変性、塊状変化を

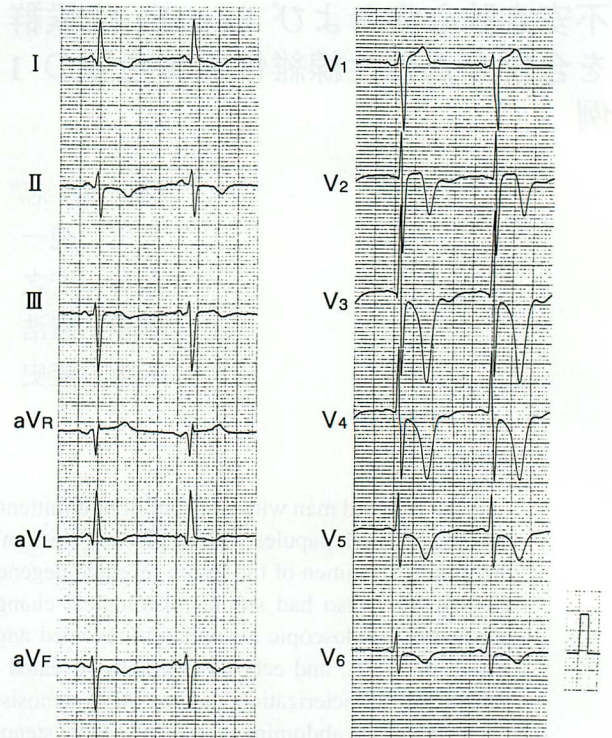


Fig. 2 Electrocardiograms showing inverted T waves in II, III, aV_F, V₂-V₆, and ST depression in I, aV_L.

認め、同部位に一致して Ca の沈着を認めた。

また眼底所見 (**Fig. 9**) では、血管様線条 (angioid streaks) を認めた。

頸部の動脈 (総頸動脈、内頸動脈、外頸動脈) については、頸部ドップラー、慢性期動脈造影で有意な病変を認めず、頭蓋内動脈については経頭蓋ドップラー、脳血流シンチグラム ($^{99\text{m}}\text{Tc-HM-PAO}$) で異常を認めなかった。心筋シンチグラム ($^{123}\text{I-MIBG}$, 入院第 8 日に施行) では、前壁から心尖部にかけて欠損を認めた。ドブタミン負荷心エコー図では前壁中隔に虚血性変化を認めた。

以上より、不安定狭心症および Leriche 症候群を合併した弾性線維性偽黄色腫と診断。冠動脈については左前下行枝狭窄 (分節 7) が責任病変であり、虚血も残存すると考えられた。しかし、カテーテル到達経路に問題があり経皮的冠動脈造影 (PTCA) が困難であること、抗血小板薬、Ca 拮抗薬、亜硝酸薬の内服で症状が安定したことより、本人の希望もふまえて、今回は外科的手術を行わず内科的に経過観察することとした。また Leriche 症候群についても、Fontaine II 度で、日常生活にはほぼ支障がないことより、内科的に経過観察

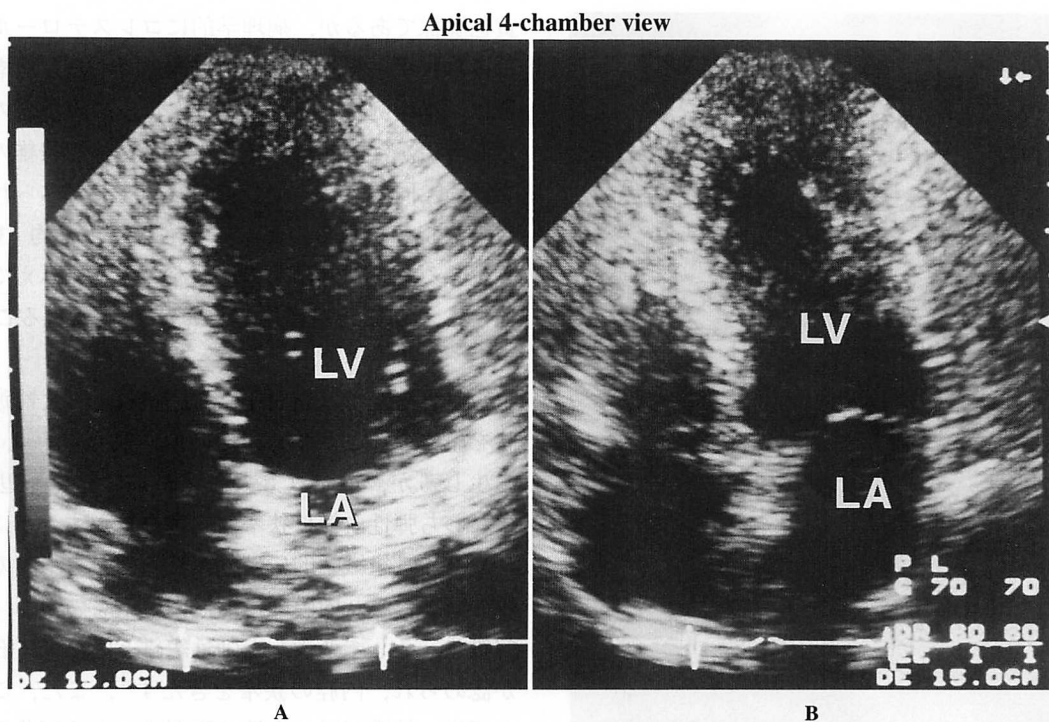


Fig. 3 Two-dimensional echocardiograms showing mild hypokinesis in the anterior wall and septum of the left ventricle

A : End-diastole. B : End-systole.
LV=left ventricle; LA=left atrium.

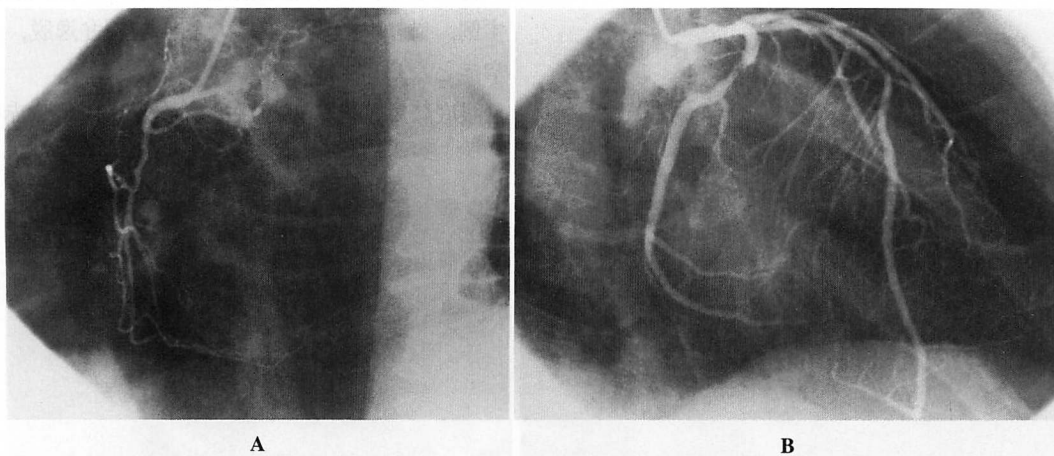


Fig. 4 Coronary arteriograms

A : Right coronary arteriogram without significant lesion (left anterior oblique 60°).
B : Left coronary arteriogram showing 90% stenosis in the left anterior descending artery (segments 7, 9), and the left circumflex artery (segment 15PD) (right anterior oblique 30°).

することとした。現在、狭心症の再発はなく、経過観察中である。

考 察

弾性線維性偽黄色腫は、1894年Darierによって初めて記載された弾性線維の変性をきたす遺伝性疾患であ

る¹⁾。まれな疾患(10万人に1人の発症)ではあるが、特徴的な所見を呈し、進行性で予後不良の疾患である。症状は主に皮膚、眼底、血管系に現れる²⁻⁴⁾。

皮膚では頸部、腋窩部、臍周囲、鼠径部などの屈曲、伸展負荷のかかりやすい部分に、径1-3mmの黄色丘疹が集簇し、線条溝を伴う扁平隆起を形成する。



Fig. 5 Abdominal aortogram showing total occlusion (arrow) in the infrarenal aorta

黄色腫様であるが、病理学的にコレステロールの沈着はみられず、高脂血症とは無関係である。組織像の特徴は、本症例にみられるように、皮膚真皮層の中層から深層にかけて断裂、膨化した変性弾性線維の塊状物を認め、同部位に一致して、石灰沈着がみられる。皮膚の症状が現れるのがもっとも早く、平均13歳頃より生じる。また外見上異常がないようにみえても、後述するように、組織学的には異常を認めることも多い⁵⁾。

心血管病変では高血圧(腎血管性)、間欠性跛行の症状を呈することが多く、その他、狭心症^{6,7)}、心筋梗塞⁸⁾を生じるが、いずれも大血管およびその周辺の血管、すなわち弾性血管に狭窄、閉塞をきたすことによる症状である。組織学的には、血管の内膜、中膜の弾性線維の断裂により内膜の増殖、内膜下層の肥厚、中膜の線維化、そして変性した弾性線維と同部位に石灰沈着が認められ、内腔の狭窄をきたす⁹⁾。また、この症例と同様、粘膜下層の血管の脆弱性のため消化管出血を繰り返すことも多い。心臓に病変がみられることは多くないが、心筋の粘膜下層弾性線維の断裂、肥厚、石灰化により、拘束型心筋症の形をとり拡張能障害を示す例、僧帽弁の変化をきたし、僧帽弁逸脱、僧帽弁狭窄症となる例もある¹⁰⁾。

眼底には、乳頭部を中心に放射状に走る赤褐色から

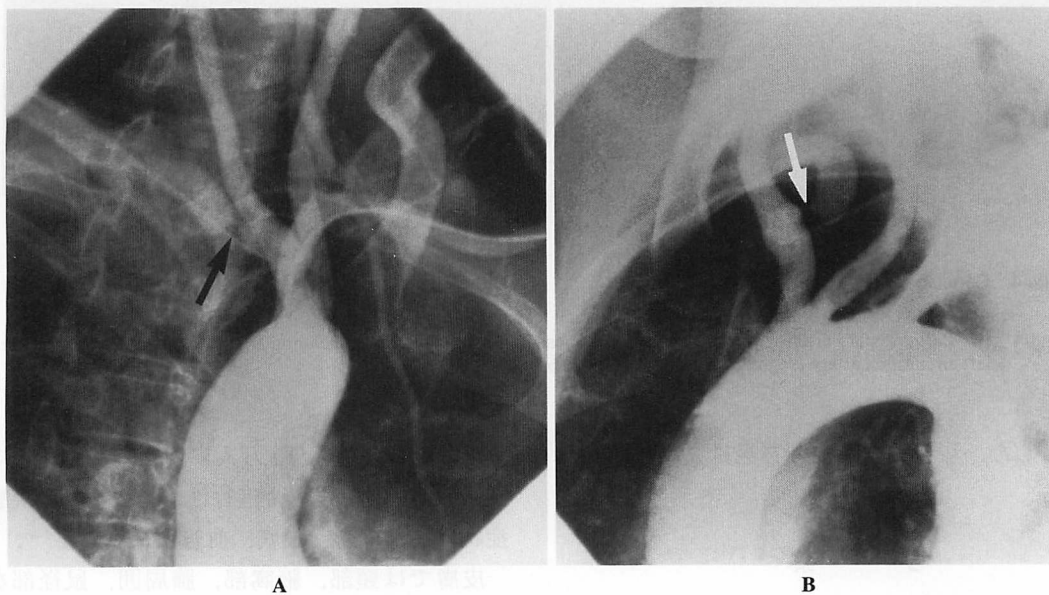


Fig. 6 Thoracic aortograms showing 90% stenosis (arrow) at the origin of the subclavian artery

A: Anteroposterior view.

B: Lateral (right to left) view.

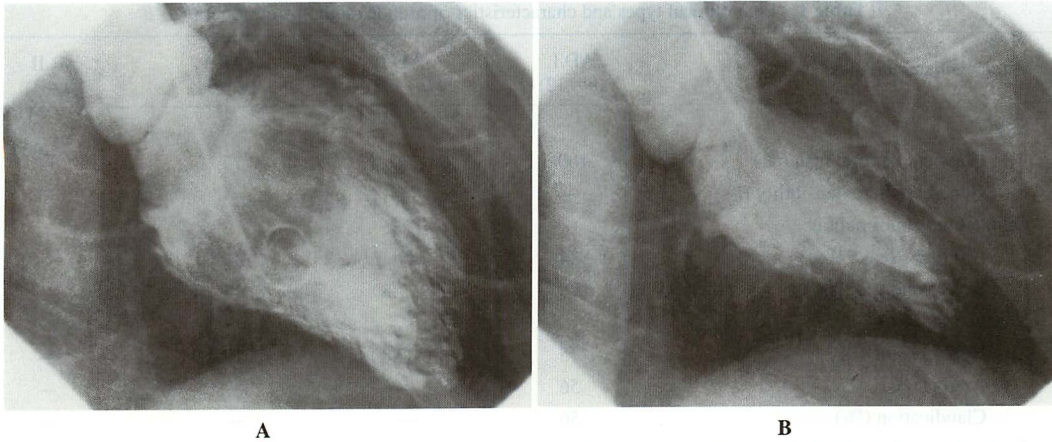


Fig. 7 Left ventriculograms during chronic phase (day 15) showing mild hypokinesis in segments 2, 3
A : End-diastole. **B** : End-systole.

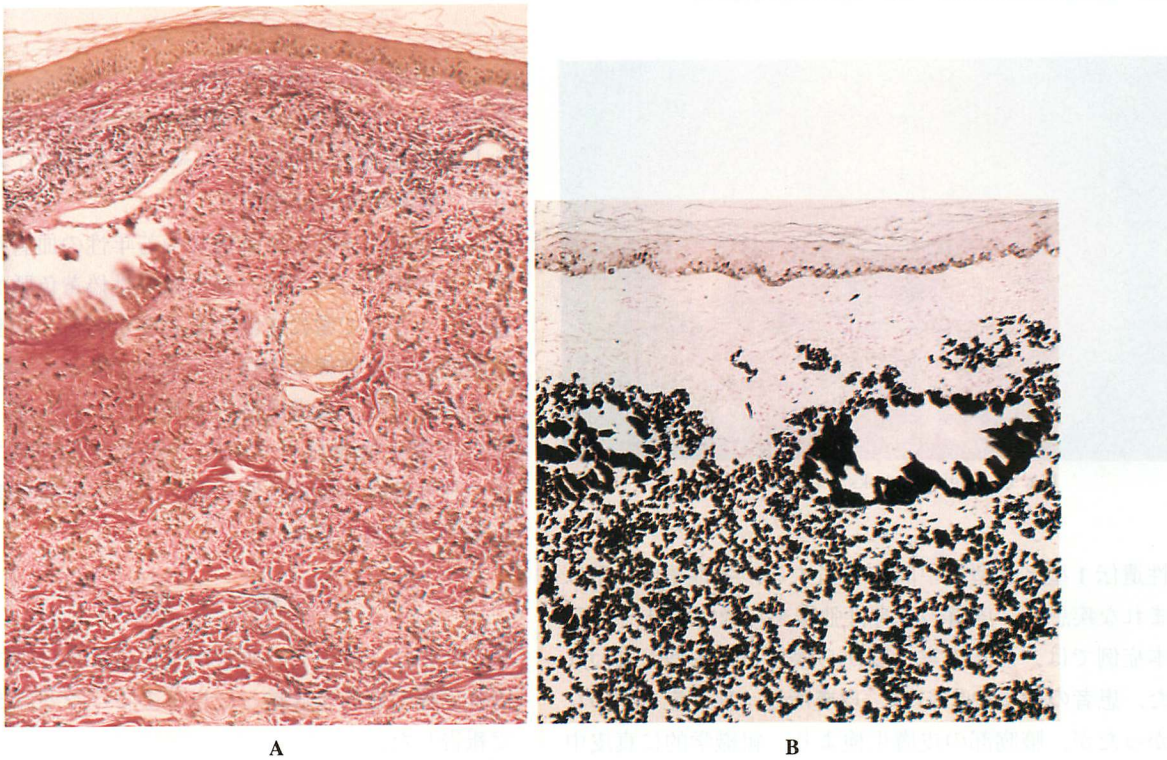


Fig. 8 Microphotographs of skin biopsy specimen from the neck
A : The elastic fibers are degenerated, fragmented, and swollen in the middle and lower part of dermis. Elasticin-van Gieson staining (×250).
B : Calcium salt is deposited around the degenerated elastic fibers. von Kossa staining (×250).

灰色の血管様の索状物がみられ、血管様線条 (angioid streaks) と呼ばれる。これは網膜下の Bruch 基底膜の断裂によるものであり、20-40 歳頃から出現し、脈絡膜炎、血管新生、網膜出血・剥離をきたし、重症例では失明に至る¹¹⁾。

弾性線維性偽黄色腫の遺伝形式は、常染色体優性・

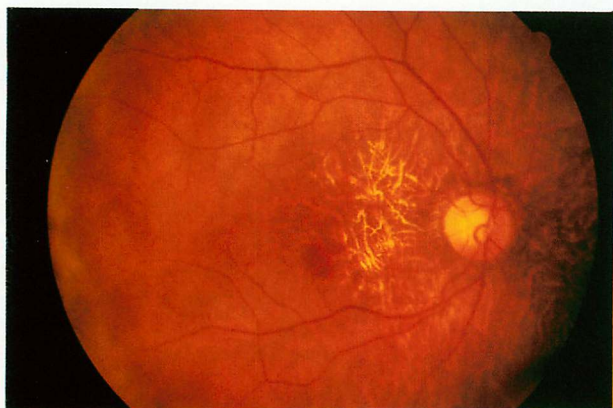
劣性いずれの場合もあり、さらにそれぞれ 2 種類の型があると考えられている (Table 1)^{12,13)}。常染色体優性遺伝 1 型は重症型で、皮膚・眼底・血管病変を高率にきたす。優性遺伝 2 型は軽症型で、皮膚の過伸展、青色強膜、関節弛緩などの Marfan 様症状をきたすのが特徴とされている。劣性遺伝 1 型は症状の重症度では優

Table 1 Four clinical types and characteristics of pseudoxanthoma elasticum*

Clinical characteristics	AD I (n=12)	AD II (n=52)	AR I (n=54)	AR II (n=3)
Skin				
Classical flexural rash (%)	100	24	77	—
General hyperextensibility (%)	—	—	—	100
Ophthalmic abnormalities				
Angioid streaks (%)	34	47	47	—
Severe choroiditis (%)	75	7.8	35	—
Vascular diseases				
Hypertension (%)	75	7.8	19.7	—
Angina (%)	56	—	—	—
Claudication (%)	56	—	—	—
Gastrointestinal bleeding (%)	8	3.8	15.8	—
Marfanoid features (%)	—	50	10	—

*From reference 12).

AD=autosomal dominant; AR=autosomal recessive.

**Fig. 9** Angioid streaks in the ocular fundus

性遺伝1型と2型の間に対応する。劣性遺伝2型はまれな疾患で、皮膚の全身性弛緩を特徴的所見とする。本症例では、症状の重症度から優性遺伝1型が疑われた。患者の長女(29歳)は、皮膚所見、狭心症を認めなかったが、腋窩部の皮膚生検より、組織学的に真皮中層から深層における弾性線維の断裂、塊状変化を認め、石灰沈着を認めるほどに進行していないものの、弾性線維性偽黄色腫が疑われた。以上より、本家族の疾患は優性遺伝1型と考えられる。なお、弾性線維性偽黄色腫の病因遺伝子、病態については、いくつか挙げられているが、まだ解明されていない¹⁴⁾。

治療については、根治的な方法はなく、狭窄した血管に対して血行再建術を施行することになる。そのさい、冠動脈病変に対するグラフトとして動脈血管を用

いると同様の血管病変が進行することから、静脈血管を用いるべきであるとする考えが一般的である⁹⁾。しかし、動脈血管を用いるべきであるという考えもあり¹⁵⁾、議論の残る点である。

以上より、多彩な血管病変や若年性の血管病変を合併した症例においては、弾性線維性偽黄色腫を鑑別疾患の一つとして常に考慮する必要がある。診断学的には眼底の血管様線条の存在が重要である。本所見を認めた場合には、皮膚所見の有無にかかわらず、頻発部位の皮膚生検を施行することが重要とされている⁹⁾。また弾性線維性偽黄色腫においては、血管病変の詳細な検討が必要である。

結 論

われわれは多彩な心血管病変を合併した弾性線維性偽黄色腫の症例を経験し、以下のような結論を得たので報告した。

1. 若年性や多発性の心血管病変のある症例においては、弾性線維性偽黄色腫を鑑別疾患として考慮する必要がある。
2. 眼底の血管様線条を認めた場合には、皮膚所見の有無にかかわらず、頻発部位の皮膚生検を施行すべきである。
3. 弾性線維性偽黄色腫においては血管病変の精査が必要である。

要 約

弾性線維性偽黄色腫は全身の弾性線維の変性と石灰化をきたす遺伝性疾患で、皮膚、眼底、心血管系に症状を呈する。今回われわれは、多彩な血管病変を合併した本症の1例を経験したので報告する。

症例は64歳、男で、1988年より間欠性跛行が出現。1994年8月、反復する労作時胸痛のため本院受診。心電図上V₂-V₆で陰性T波を認め、不安定狭心症の診断で入院となった。既往歴に難治性の胃潰瘍、軽度の高脂血症あり。左室前壁中隔の壁運動低下を認め、冠状動脈左前下行枝に90%狭窄が存在した。さらに、腎動脈下大動脈から両側総腸骨動脈にかけて閉塞、右鎖骨下動脈起始部狭窄を認めた。眼底に血管様線条がみられ、頸部の集簇した黄色丘疹の生検により真皮弾性線維の変性と石灰沈着を認め、弾性線維性偽黄色腫と診断した。長女にも組織学的に同様の所見を認めた。現在、内科的治療で症状は安定し、経過観察中である。

弾性線維性偽黄色腫では多彩な臨床症状を呈し、その疾患を念頭に置いた診断が必要である。

J Cardiol 1995; 26: 43-49

文 献

- 1) Darier J : Pseudoxanthoma elasticum. *Monatsschr Prakt Dermatol* 1896; **23** : 609-616
- 2) Arnold HL, Odom RB, James WD : Abnormalities of dermal connective tissue. *in* Andrews' Diseases of the Skin : Clinical Dermatology, 8th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1990; pp 585-598
- 3) Braun-Falco O, Plewig G, Walfff HH, Winkelmann RK : Diseases of connective tissue. *in* Dermatology, 3rd ed. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1991; 549-550
- 4) Wenstrup RJ, Pinnell SR : Heritable disorders of connective tissue with skin changes. *in* Dermatology in General Medicine (ed by Fitzpatrick TB, Eizen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF), 4th ed. McGraw-Hill, New York, 1993; pp 1968-1969
- 5) Lebwohl M, Halperin J, Phelps RG : Occult pseudoxanthoma elasticum in patients with premature cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993; **329** : 1237-1240
- 6) 幸山 正, 阿南隆一郎, 前田雅人, 清水和明, 有馬新一, 中尾正一郎, 田中弘允 : 冠動脈2枝近位に高度病変を合併し、冠動脈バイパス術を施行した弾性線維性偽黄色腫の1例。日内会誌 1992; **81** : 1703-1705
- 7) 町田正晴, 米沢一也, 高野英行, 三神大世, 北畠 顕 : 多数の心血管病変を合併した pseudoxanthoma elasticum の1症例。心臓 1994; **26** : 881-885
- 8) Slade AKB, John RM, Swanton RH : Pseudoxanthoma elasticum presenting with myocardial infarction. *Br Heart J* 1990; **63** : 372-373
- 9) Bete JB, Banas JS, Moran J, Pinn V, Levine HJ : Coronary artery disease in an 18-year-old girl with pseudoxanthoma elasticum : Successful surgical therapy. *Am J Cardiol* 1975; **36** : 515-520
- 10) Rosenzweig BP, Guarneri E, Kronzon I : Echocardiographic manifestations in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *Ann Intern Med* 1993; **119** : 487-491
- 11) Kanski JJ : Hereditary disorders of the retina and choroid. *in* Clinical Ophthalmology : A Systemic Approach, 2nd ed. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1989; pp 369-387
- 12) Pope FM : Two types of autosomal recessive pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dermatol* 1974; **110** : 209-212
- 13) Pope FM : Histological evidence for the genetic heterogeneity of pseudoxanthoma elasticum. *Br J Dermatol* 1975; **92** : 493-509
- 14) Christiano AM, Lebwohl MG, Boyd CD, Uitto J : Workshop on pseudoxanthoma elasticum : Molecular biology and pathology of the elastic fibers. *J Invest Dermatol* 1992; **99** : 660-663
- 15) Nishida H, Endo M, Koyanagi H, Ichihara T, Takao A, Maruyama M : Coronary artery bypass in a 15-year-old girl with pseudoxanthoma elasticum. *Ann Thorac Surg* 1990; **49** : 483-485