

# 大動脈基部拡張症を伴ったLoeys-Dietz症候群の1例

A Case of Loeys-Dietz Syndrome Demonstrating Early Postoperative Recurrence of Aortic Regurgitation

松尾 清成<sup>1,\*</sup> 松尾 あきこ<sup>1</sup> 森崎 裕子<sup>2</sup> 森崎 隆幸<sup>2</sup> 塩野 泰紹<sup>1</sup> 中西 直彦<sup>1</sup> 山口 真一郎<sup>1</sup>  
西堀 祥晴<sup>1</sup> 井上 啓司<sup>1</sup> 田中 哲也<sup>1</sup> 藤田 博<sup>1</sup> 北村 誠<sup>1</sup> 高 英成<sup>3</sup> 桂 奏<sup>4</sup>

Kiyonari MATSUO, MD<sup>1,\*</sup>, Akiko MATSUO, MD<sup>1</sup>, Sachiko MORISAKI, MD<sup>2</sup>, Takayuki MORISAKI, MD<sup>2</sup>,  
Yasutsugu SHIONO, MD<sup>1</sup>, Naohiko NAKANISHI, MD<sup>1</sup>, Shinichiro YAMAGUCHI, MD<sup>1</sup>, Yoshiharu NISHIBORI, MD<sup>1</sup>,  
Keiji INOUE, MD<sup>1</sup>, Tetsuya TANAKA, MD<sup>1</sup>, Hiroshi FUJITA, MD, FJCC<sup>1</sup>, Makoto KITAMURA, MD<sup>1</sup>, Eisei KO, MD<sup>3</sup>,  
Kanade KATSURA, MD<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 京都第二赤十字病院循環器科, <sup>2</sup> 国立循環器センター研究所バイオサイエンス部, <sup>3</sup> 京都第二赤十字病院心臓血管外科, <sup>4</sup> 京都第二赤十字病院病理部

## 要約

症例は17歳、女性。強い胸痛が出現し、胸部X線撮影にて縦隔拡大を認め解離性大動脈瘤の疑いで緊急入院となった。眼角解離と口蓋裂術後痕跡を認め、くも状指趾などMarfan類似体型であった。心エコーおよび造影コンピューター断層撮影にて大動脈に解離は認めなかったが、大動脈基部の著明な拡張とⅢ度の大動脈弁逆流を認め、また上腸間膜動脈にも動脈瘤を認めた。遺伝子解析にてTGFβR1をコードする遺伝子の変異を認め、Loeys-Dietz症候群(LDS)と診断。大動脈弁温存基部再建術を施行したが、術後早期に再発し大動脈弓部置換術と大動脈弁置換術を施行した。LDSはMarfan類似体型を呈するものの、特徴的な顔貌を有し進行性の大動脈瘤や解離など全身性動脈疾患を合併する予後不良な疾患である。手術治療に難航した大動脈基部拡張症を伴ったLDSの確定診断において、遺伝子解析が有用であったため報告する。

<Keywords> Aortic regurgitation  
Aortic aneurysm disease  
Marfan syndrome

Genetics  
Loeys-Dietz syndrome

J Cardiol Jpn Ed 2008; 2: 74-78

## はじめに

近年Marfan症候群様体型を有し、眼角開離、口蓋裂あるいは口蓋垂裂を伴い、大動脈瘤または解離を特徴とするLoeys-Dietz症候群(LDS)が報告された。

原因はtransforming growth factor beta receptor 1 (TGFBR1) および2 (TGFBR2) をコードする遺伝子のヘテロ接合性変異とされている<sup>1,2)</sup>。TGFβ分子は多能性サイトカインの一つで様々な種類の細胞の分化、合成そして細胞死に影響し、特に血管形成や頭蓋形成に特化した役割を持つ<sup>3)</sup>。LDSは致死性動脈疾患を若年で発症する予後不良の疾患で、Marfan症候群との鑑別が重要であるものの<sup>4)</sup>、この疾患については広く認識されていない。今回我々は、遺伝子解析がその診断に有用で、急速に進行した大動脈基部

拡張症および大動脈弁逆流症(AR)に対して手術を施行し、術後早期にARの再発を来した17歳のLDSを経験したため報告する。

## 症例

症例 17歳、女性。

主訴：労作時胸痛。

既往歴：1992年(2歳)口蓋裂で手術。右眼胎児期硝子体遺残過形成による白内障で失明。

家族歴：父が乾癬性関節炎、母方の叔母の一人が突然死(50歳代)、もう一人が脳動脈瘤によるくも膜下出血(50歳代)。

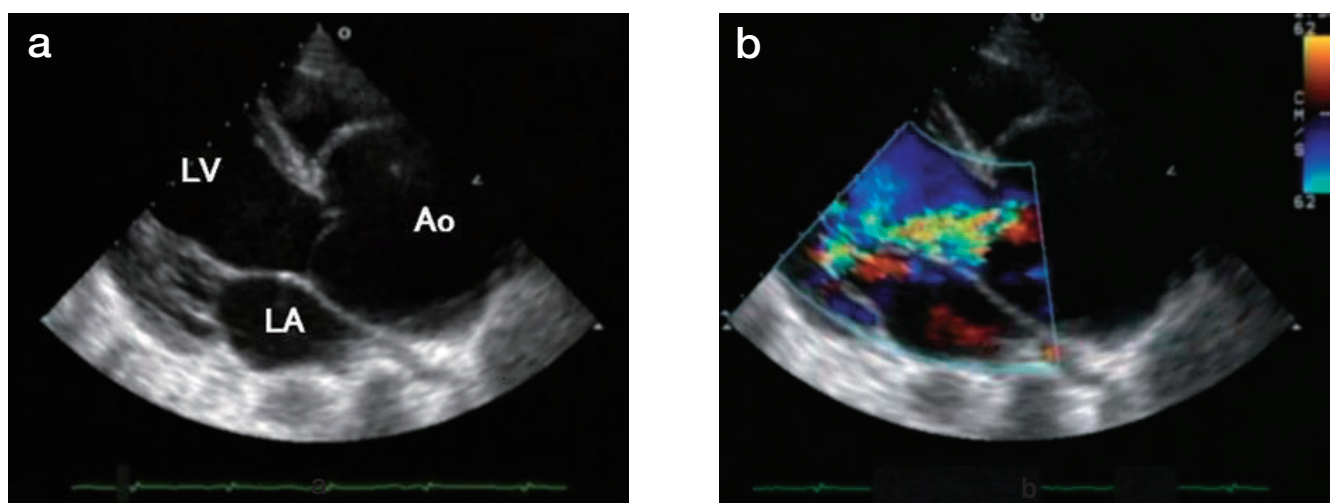
現病歴：2005年4月高校入学時の胸部X線写真では異常はなかったが、同年冬より自転車に乗っていて胸痛を自覚するようになった。労作時息切れや嚥下時の違和感も出現し、2007年2月に強い胸痛が出現し胸部X線写真にて縦隔の拡大を認め、解離性大動脈瘤の疑いで当科紹介、緊急入院となった。

\* 京都第二赤十字病院循環器科

602-8026 京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町 355-5

E-mail: kiyonari-mto@k8.dion.ne.jp

2008年2月15日受付, 2008年3月20日改訂, 2008年4月28日受理



**Fig. 1** Transthoracic echocardiograms in parasternal long-axis view.

The long-axis parasternal view shows left ventricular enlargement and marked enlargement of aortic-root (a). A color Doppler image shows moderate to severe aortic regurgitation (b).

Ao=aortic-root, LV=left ventricular, LA=left atrium.

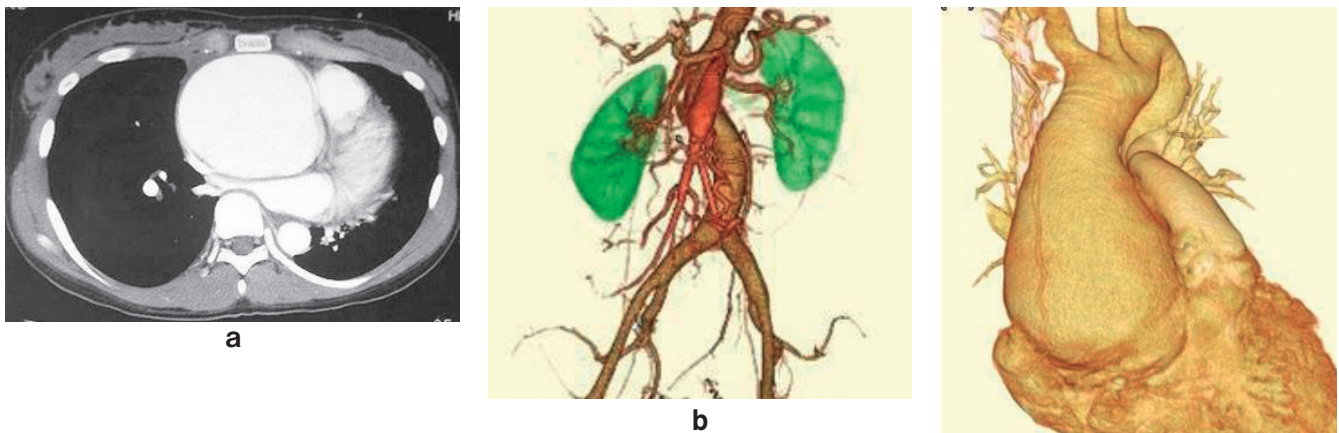
入院時現症：身長162 cm，体重54 kg，BMI 20.6。血圧124/54 mmHg，心拍数100/min・整，体温36°C。頭蓋顔面の所見として眼角解離と口蓋裂術後瘢痕を認め，頬骨低形成や胸郭および脊柱の異常は認めなかった。右頸部で頸動脈拍動が著明で，四肢においては上節/下節 = 0.84，指端距離/身長 = 1.0，くも状指趾を認め，wrist signおよびthumb sign陽性で左側扁平足も認めた。その他に皮膚粘膜所見で異常は認めなかった。心音でII音の亢進と4LSBに高調性漸減性拡張期雑音V/VIを聴取した。呼吸音は清，下腿浮腫は認めず，神経学的所見にも異常はなかった。

入院時所見：血液検査ではWBC 6,000/mm<sup>3</sup>，CRP 0.03 mg/dlと炎症所見はなく，BNPが586 pg/mlと高値であった。胸部X線写真では左第一弓の突出と心胸郭比が58%と心拡大を認めるも，肺野には明らかな肺うっ血所見は認めなかった。心電図では左軸偏位と著明な左室高電位を認めた。経胸壁心エコー図上，左房径4.15 cm，左室拡張末期径7.94 cm，左室収縮末期径5.40 cm，心室中隔壁厚0.83 cm，左室後壁厚0.83 cm，左室壁運動はび漫性に軽度低下し左室の拡大を認めた。また大動脈基部は7.50 cmと著明に拡張し，III度のARを認め (Fig. 1)，経食道心エコーで弁尖に異常はなく弁輪拡大がARの成因であった。胸部造影コンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) では大動脈に解離は認めないものの大動脈の著明な拡大を認め，特に基部において最大8.80 cmまで拡大していた。多検出

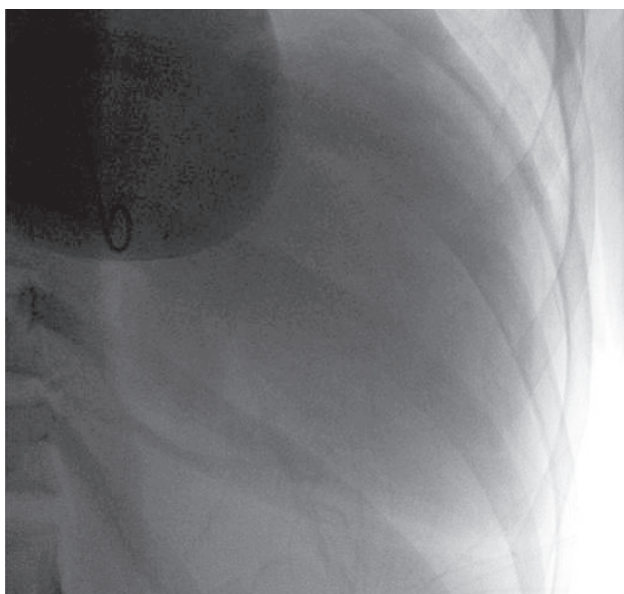
器型コンピュータ断層撮影 (multi-detector-row CT: MD-CT) でも同様に大動脈基部が著明に拡張しており，また上腸間膜動脈にも動脈瘤を認めた (Fig. 2)。大動脈造影では心エコー所見同様に，大動脈基部の著明な拡大と Sellers III度の高度ARを認めた (Fig. 3)。

入院後経過：当初，くも状指趾などのMarfan症候群体型と大動脈基部拡張症からMarfan症候群が疑われたが，1996年改訂版Ghentの診断基準<sup>5)</sup>を満たさないため遺伝子診断を依頼し確定診断を得ることとした。大動脈基部の拡大は胸部造影CTで8 cmを越え，ARも心不全症状 (NY-HAIII) を認めており，手術適応と考えられた。第26病日に大動脈基部拡張症とARに対して若年であることから大動脈弁温存基部再建術を施行した。術中経食道心エコーにてARの消失を確認して閉胸した。術後経過は順調であり，術後5日目には集中治療室を退出し一般病棟へ転床。しかし，術後8日目に施行した心エコーにてAR III度の再発を認めた。内服治療にても心不全症状が出現するようになり，4カ月後に大動脈弓部置換術と大動脈弁置換術 (AVR) が施行された。

術中に切除した大動脈壁の病理所見では，Hematoxylin-Eosin染色 (HE染色) でMarfan症候群に多くみられる嚢胞性中膜壊死を認め (Fig. 4a)，Masson's trichrome染色でコラーゲンの増生を認めた (Fig. 4b)。また，Elastica van Gieson染色 (EVG染色) で弾性線維の著明な断裂と配列異



**Fig. 2** Multidetector row computed tomography (MDCT) scan. A transverse computed tomographic image at the level of the ascending aorta demonstrated severe enlargement of aortic-root without dissection (a). Coronal color-coded volume rendering from IV contrast-enhanced MDCT image showed a superior mesenteric artery aneurysm (b, red-colored artery) and an aortic-root aneurysm (c).



**Fig. 3** Aortogram in the right anterior oblique view. Note the enlargement of both the aortic-root and left ventricle with aortic regurgitation Sellers III.

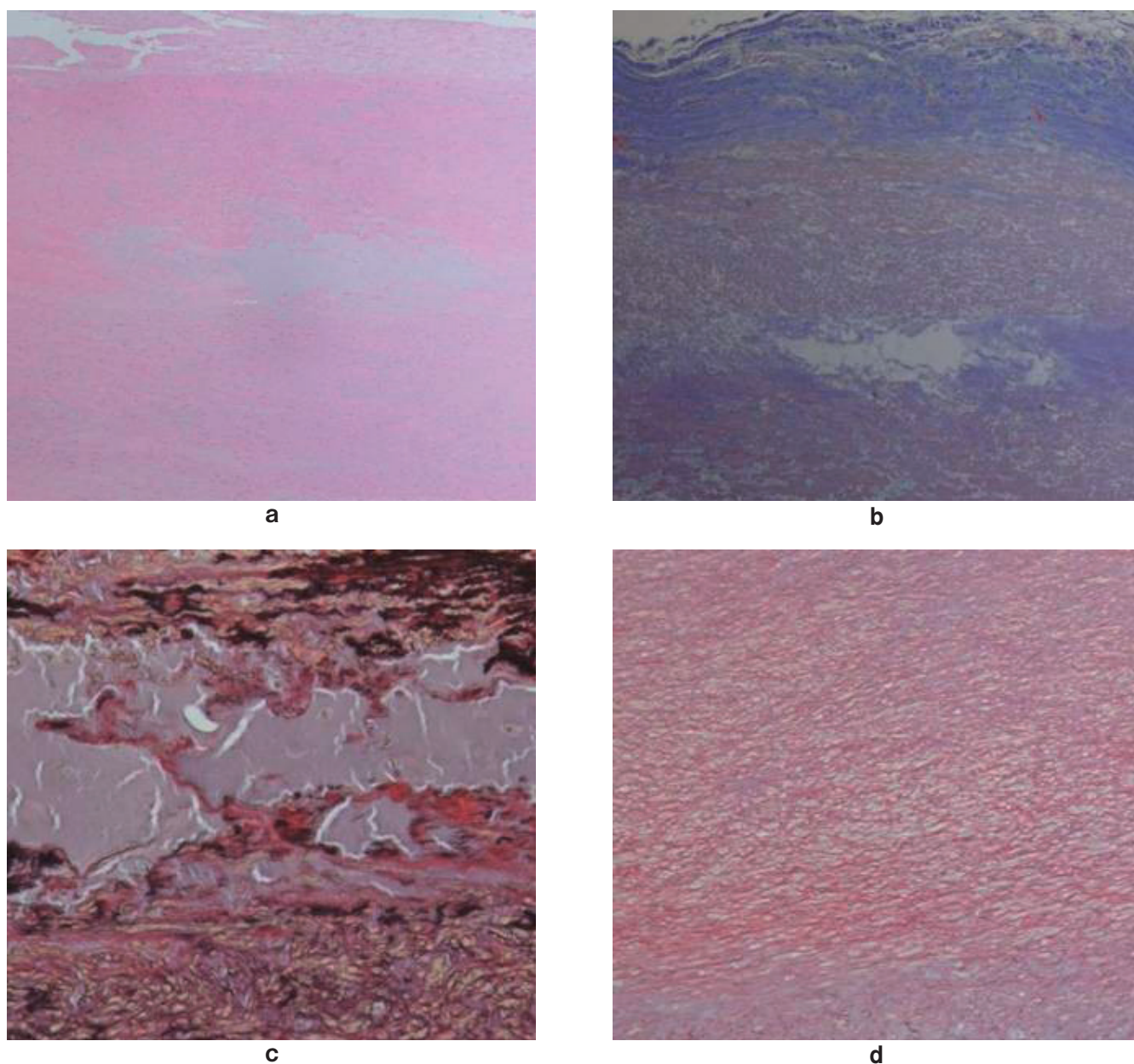
常があり、一部でほとんど消失している部分を認めた (Fig. 4c, d).

遺伝子診断では、Marfan症候群の原因遺伝子であるFBN1遺伝子の変異は認めず、transforming growth factor beta receptor 1 (TGFBRI) をコードする遺伝子のAng487 Gln変異を認めた。以上の遺伝子解析結果と臨床所見を合わせてLoeys-Dietz症候群 (LDS) と診断した。

## 考 察

本例はMarfan症候群様体型を持ちながらも、改訂版Ghentの診断基準<sup>5)</sup>を満たさなかった。眼角開離という独特の顔貌、口蓋裂の合併があり、高校入学時まで縦隔の異常も認めなかったが、その後2年間で急速に高度な大動脈基部拡張を来し、上腸間膜動脈にも瘤を合併した。大動脈基部拡張はARを引き起こし著明な左室拡大に至っており、初回手術は成功したものの術後早期にARの再発を来した。こうした血管の変化は大動脈壁切片病理において、弾性線維の配列異常と断裂が高度でコラーゲンが著しく増生していた所見の通り血管壁の脆弱さを示すと考えられる。以上の結果から、本例はMarfan症候群と異なる臨床形態を有しており、さらに遺伝子解析によるTGFBRI遺伝子にミスセンス変異が同定されたことからLDSと診断した。

LDSは2005年にLoeysらにより初めて報告された症候群で、transforming growth factor beta receptor 1 (TGFBRI) および2 (TGFBRI2) をコードする遺伝子のヘテロ接合性変異を有し、特徴的身体所見と動脈疾患を呈する常染色体優性遺伝の疾患である<sup>1)</sup>。眼角開離、口蓋裂または口蓋垂裂、大動脈瘤や大動脈解離などの全身性動脈疾患をtriasとし、全身多発性、急速性に進行する大動脈解離や大動脈瘤破裂を若年齢で発症するために、平均死亡年齢も26歳と若年である<sup>2)</sup>。また、妊娠関連の合併症も高率であり、死亡原因のほとんどが大動脈解離であることも注目される<sup>2,3)</sup>。自然経過は予後不良であるものの、周術期致命的合



**Fig. 4** Histopathology of the aortic wall.

a: Cystic medial necrosis (Hematoxylin-Eosin stain:  $\times 50$ ), b: Increased collagen fibers (blue) in the media (Masson's trichrome stain:  $\times 25$ ), c: Disorganization of elastic fibers (black) in the media (Elastica Gieson stain:  $\times 100$ ), d: Few elastic fibers in the media (Elastica van Gieson stain:  $\times 100$ ).

併症率は約2%と低く、合併する動脈疾患に対しては早期に外科的手術を施行することが予後を改善すると期待されている<sup>2-4,6,7</sup>。しかしそれには早期診断が重要であるが、LDSは最近報告された症候群であり、まだ広くは認識されていないため有病率も定かでない。LDSは改訂版GhentのMarfan症候群の診断基準を満たさないことが多く<sup>4</sup>、不全型Marfan

症候群などと診断されることや、疾患を広く捉えてMarfan症候群と診断されることもあり、従来Marfan症候群と診断されている症例の中にLDSが含まれている可能性が高いと考えられる<sup>8,9</sup>。本例のように臨床症状、遺伝子解析を組み合わせることで正確な診断が可能であり、実際に胎生期や乳幼児期での診断が可能であることから早期の遺伝子解析

を推奨する意見もある<sup>10,11)</sup>。一方、ドイツの施設では予後を改善するためにLDSにおける大動脈瘤の外科的手術適応を4cm以上と新たに設定している<sup>6)</sup>。本邦では現在のところLDSと考えられるTGFBRの変異例は8例報告されており<sup>12)</sup>、本邦でもLDSの認識の普及と有病率の把握、予後調査を進めていく必要があると考えられた。

## 結 論

急速進行性の大動脈基部拡張症および大動脈弁逆流症に対して外科的手術に成功したものの、早期に再発したLoeys-Dietz症候群を経験し、その診断には遺伝子解析が有用であった。

## 文 献

- 1) Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N, Lauren F, Myers LA, Spevak PJ, Cameron DE, Backer JD, Hellems J, Chen Y, Davis EC, Webb CL, Kress W, Coucke P, Rifkin DB, Depaape AM, Dietz HC. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37: 275-281.
- 2) Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, Backer JD, Oswald G, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DA, Braverman AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC. Aneurysm syndrome caused by mutations in the TGF-B receptor. *N Engl J Med* 2006; 355: 788-798.
- 3) Azhar M, Schultz JJ, Grupp I, Dorn GW, Meneton P, Molin DG, Gittenberger-de Groot AC, Doetschman T. Transforming growth factor beta in cardiovascular development and function. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 391-407.
- 4) Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, Dietz HC, Spevak PJ, Patel ND, Francois K, Debacker J, Gott VL, Vricella LA, Cameron DJ. Early surgical experience with Loeys-Dietz: A new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: S757-S763.
- 5) De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC and Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417-426.
- 6) Johnson PT, Chen JK, Loeys BL, Dietz HC, Fishman EK. Loeys-Dietz syndrome: MDCT angiography findings. *AJR* 2007; 189: W29-W35.
- 7) Lee RS, Fanzel S, Schwarze U, Fleischmann D, Berry GJ, Liang D, Miller DC, Mitchell RS, Calif S, Wash S. Rapid aneurysmal degeneration of a Stanford type B aortic dissection in a patient with Loeys-Dietz syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 242-243.
- 8) Singh KK, Rommel K, Mishra A, Karck M, Haverich A, Schmidtke J, Arslan-Kirchner M. TGFBR1 and TGFBR2 mutation in patients with features of Marfan Syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Hum Mutat* 2006; 27: 770-777.
- 9) Matyas G, Arnold E, Carrel T, Baumgartner D, Boileau C, Berger W, Steinmann B. Identification and in silico analyses of novel TGFBR1 and TGFBR2 mutations in Marfan syndrome-related disorders. *Hum Mutat* 2006; 27: 760-769.
- 10) Yetman AT, Beroukhi RS, Ivy DD, Manchester D. Importance of the clinical recognition of Loeys-Dietz syndrome in the neonatal period. *Pediatrics* 2007; 119: e1199-e1202.
- 11) Viassolo V, Litunania M, Marasini M, Dietz HC, Benelli F, Forzano F and Faravelli F. Fetal aortic root dilation: A prenatal feature of the Loeys-Dietz syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26: 1081-1083.
- 12) Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, Sakamoto S, Tamori Y, Yoshimuta T, Yokoyama N, Nonogi H, Ogino H, Morisaki T. Phenotypic heterogeneity of Marfan-like connective tissue disorders associated with mutations in the transforming growth factor-beta receptor genes. *Circ J* 2007; 71: 1305-1309.