急性 A 型大動脈解離術後に遠位弓部大動脈の急速増大をきたした Loeys-Dietz 症候群の 1 例

吉 永 隆 國 友 隆 二 森 山 周 二* 岡 本 健**
坂 口 尚** 田 爪 宏 和** 川 筋 道 雄**

Loeys-Dietz 症候群は、大動脈瘤や解離などの血管系症状と特異的な骨格系所見に特徴づけられる常染色体優性遺伝の疾患である。Marfan 症候群に比べると大動脈径が小さくても解離を発症しやすく、大動脈瘤に対しては早期の積極的介入が推奨されている。今回われわれは、急性 A 型大動脈解離術後に遠位弓部大動脈の急速増大をきたした Loeys-Dietz 症候群の 1 例を経験したので報告する。症例は 45 歳、男性。33 歳時に本院にて大動脈弁置換術を受けた既往がある。Stanford A 型急性大動脈解離の診断でエントリー切除を含む上行大動脈置換術を施行し経過良好であったが、2 週後の CT 検査で末梢側吻合部以遠の解離腔残存と遠位弓部大動脈の急速な増大を認めた。このため術後 3 週目にエレファントトランク法を用いて全弓部置換術を施行した。本症例は前回手術時および今回入院時に Loeys-Dietz 症候群との認識はまったくなかったが、緊急手術後に身体的特徴を小児科医から指摘され初めて疑いを持った。本人および家族の承諾を得て施行した遺伝子診断では TGFBR2 遺伝子変異が認められ、血管系合併症および特徴的な骨格系所見から Loeys-Dietz 症候群と診断した。日心外会誌 41 巻 6 号：316-319 (2012)

キーワード：Loeys-Dietz 症候群，急性大動脈解離，遺伝子診断

A Case of Loeys-Dietz Syndrome That Caused Rapid Enlargement of the Distal Aortic Arch Following Aortic Surgery for Acute Type A Aortic Dissection

Takashi Yoshinaga, Ryuji Kunitomo, Shuji Moriyama*, Ken Okamoto**, Hisashi Sakaguchi**, Hirokazu Tazume** and Michio Kawasaki** (Department of Cardiovascular Surgery, International University of Health and Welfare Hospital, Nasushiobara, Japan, Department of Cardiovascular Surgery, Kumamoto Rosai Hospital*, Yatsushiro, Japan, and Department of Cardiovascular Surgery, Kumamoto University Hospital**, Kumamoto, Japan)

Loeys-Dietz syndrome (LDS) is characterized by vascular findings (aortic aneurysms and dissections) and skeletal manifestations. Since aortic dissection occurs at smaller aortic diameters than observed in Marfan syndrome, early and aggressive surgery is recommended for patients with LDS. A 45-year-old man who underwent aortic valve replacement for aortic regurgitation at the age of 33 was transferred to our hospital with the diagnosis of acute aortic dissection. We performed emergency ascending aortic replacement, and suspected LDS because of his specific physical characteristics after surgery. His postoperative course was uneventful, however, computed tomography (CT) performed at 2 weeks after operation showed the new entry at the distal anastomotic site, patent false lumen of the descending aorta and rapid enlargement of the distal aortic arch. Therefore, we performed total arch replacement with the elephant trunk method at 3 weeks after the emergency operation. Mutation of the TGFBR2 gene was found and we finally diagnosed LDS. One year after, complete thrombosis of the false lumen of the descending aorta and decrease in size of the distal aortic arch was observed by CT. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 41: 316-319 (2012)

Keywords : Loeys-Dietz syndrome, acute aortic dissection, gene mutation analysis

Loeys-Dietz 症候群 (Loeys-Dietz syndrome: LDS) は血管系症状と骨格系所見に特徴づけられるマルファン症候群類似の疾患であるが、若年者や比較的小さな大動脈径でも

解離や破裂をきたしやすく、早期の積極的な外科的介入が推奨されている。今回われわれは、急性 A 型大動脈解離に対する上行大動脈置換術後の経過中に身体的特徴から LDS を疑った症例を経験した。患者は初回手術 2 週後の CT 検査にて解離腔残存と遠位弓部大動脈の急速な増大傾向を認め、全弓部置換術が必要となった。本人および家族の承諾を得た後、熊本大学倫理委員会にて承認を受けて施行した遺伝子診断では、TGFBR2 遺伝子変異が認められ Loeys-Dietz 症候群と診断した。

2012 年 5 月 30 日受付，2012 年 8 月 2 日採用

Corresponding author: Ryuji Kunitomo

国際医療福祉大学病院心臓血管外科

〒329-2763 那須塩原市井口 5373

* 熊本労災病院心臓血管外科

** 熊本大学医学部附属病院心臓血管外科

症 例

症例：45 歳，男性。

主訴：胸背部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：大動脈弁置換術および術後縦隔洞炎，右膝蓋骨習慣性脱臼。

現病歴：33 歳時に大動脈弁閉鎖不全に対して本院で大動脈弁置換術（機械弁）を受け，他院にて経過観察中であった。平成 23 年 3 月突然の胸背部痛にて前医を受診し，急性 A 型大動脈解離と診断されヘリコプターにて緊急搬送された。

入院時現症：身長 150 cm，体重 53 kg。意識は清明，血圧 112/64 mmHg，心拍数 55/分（整），軽度の漏斗胸，弛緩性関節，先天性内反足，クモ状指趾，胸部正中創の萎縮性瘢痕を認めた（図 1）。

検査所見：血液検査では，PT-INR が 1.55 と軽度延長（ワーファリン内服中のため），総ビリルビンが 2.3 mg/dl と軽度上昇していた以外は異常はなかった。心電図は洞調

図 1 患者の全身写真（正面）

写真は退院前に撮影したものである。LDS に特有の骨格系所見を示していた。

律で有意な ST-T 変化は認めなかった。心臓超音波検査では少量の心嚢液貯留は認めたものの，左室収縮は良好で機械弁の機能に異常を認めなかった。

CT 検査：上行大動脈から腹腔動脈にかけて偽腔開存型急性 A 型大動脈解離を認めた。エントリーは上行大動脈に存在し，遠位弓部大動脈の最大径は 36 mm であった（図 2a, b）。大動脈基部には拡張を認めなかった。

初回緊急手術（上行大動脈置換術）：右腋窩動脈送血，右大腿静脈脱血で体外循環確立後に胸骨正中切開にて開胸した。前回手術および術後縦隔洞炎のため，心臓および上行大動脈と周囲組織は強固に癒着していた。上大静脈へ脱血管を追加して直腸温 20℃ まで全身冷却，循環停止後に上行大動脈を切開，大動脈内腔から送血カニューラを挿入し脳分離および下半身送血を開始した。エントリーは術前の予想どおり上行大動脈に存在し，末梢側へは解離進展を認めるものの観察可能な弓部大動脈に内膜の亀裂はなく，また基部側へは解離進展なく同部位の拡張も認めなかった。腕頭動脈直前で大動脈を離断し，解離腔および外周をフェルト補強しつつ，テレスコープ法で 1 分枝付 Triplex 人工血管（26 mm）を用いて上行大動脈置換術を施行した。

術後 ICU 担当の小児科医から，血縁者には骨格・皮膚の異常や大動脈疾患の既往等はないものの，Loays-Dietz 症候群が疑われるため遺伝子解析による精査を勧められた。経過は良好であったが，術後 14 日目の CT 検査で人工血管以遠の弓部大動脈から腹腔動脈近傍に至るまで偽腔が開存していた。弓部大動脈の内膜フラップは Tasche 様であり，末梢側吻合部に新たなエントリーが生じ腹腔動脈分岐部近傍でリエントリーを形成していると考えられた。入院時 CT と比較すると，遠位弓部大動脈径は 2 週間で 36 mm から 45 mm へと急速に拡大していたため（図 2c），術後 3 週目に再手術を行った。

第 2 回手術（全弓部置換術）：胸骨正中切開，左腋窩動脈送血，右房脱血で体外循環確立後，前回同様に直腸温 20℃ で脳分離および下半身循環を行った。末梢側吻合部の内膜は脆弱で亀裂を生じ新たなエントリーを形成していた。下行大動脈真腔が狭小化していたため，22 mm の人工血管をエレファントランク法で挿入・吻合し，4 分枝付人工血管（Triplex 22×10×8×8 mm）を用いて全弓部置換術を行った。左鎖骨下動脈は大動脈起始部に結紮し，送血用に吻合しておいた左腋窩動脈の人工血管を第一肋間で縦隔内に誘導し再建した。体外循環からの離脱は容易であった。術後に左反回神経麻痺と左横隔神経麻痺のため呼吸管理に難渋したが，気管切開と呼吸器リハビリテーションにより術後 48 日目に人工呼吸器より離脱し，84 日目に前医へ転院した。入院中に承諾を得て施行した遺伝子解析

(a)

(b)

(c)

(d)

図2 術前・術後のCT変化

(a) 来院時CT. エントリーは上行大動脈(矢印)に存在していた. 遠位弓部大動脈径は来院時 36 mm であった. (b: 矢印) 上行置換術後 2 週間で 45 mm と急速に拡大した. (c: 矢印) 全弓部置換術後約 1 年で解離腔は血栓化した. (d: 矢印) 大動脈径の縮小が認められた.

では, TGFBR2 遺伝子変異を指摘された. 退院後外来で施行した CT 検査では, 下行大動脈の偽腔は完全に血栓閉塞しリエントリー近傍のみの開存であり, 遠位弓部大動脈の径は縮小した (図 2d).

考 察

LDS は, 血管系症状 (脳動脈瘤, 胸部動脈, 腹部動脈の動脈瘤・解離) と骨格系所見 (漏斗胸, 鳩胸, 側彎, 弛緩性関節, クモ状指趾, 先天性内反足) に特徴づけられる疾患である. 患者の 75% は頭蓋顔面系所見 (眼間解離, 口蓋裂, 頭蓋骨早期癒合症など) を呈する 1 型で, 25% は皮膚所見 (萎縮性癬痕, 易出血性など) を呈する 2 型である. 現在明らかにされている関与遺伝子には, TGFBR1 遺伝子と TGFBR2 遺伝子があり, それぞれの遺伝子変異の間では臨床症状に差異は認めないとされている¹⁾. 本症例では, 血管系症状 (急性大動脈解離) と骨格系所見 (漏斗胸, 弛緩性関節, クモ状指趾, 先天性内反足) に加えて皮膚所見 (胸部正中の萎縮性癬痕) を備えており, いわゆ

る LDS 2 型と考えられた. LDS 1 型と 2 型の臨床経過の違いには, 初回の心血管手術年齢と死亡年齢が指摘されており, 1 型は 16.9 歳と 22.6 歳, 2 型は 26.9 歳と 31.8 歳と 1 型においてより若年であることが報告されている¹⁾. 本症例は大動脈弁置換術が 33 歳, 大動脈解離に対する手術が 45 歳と比較的遅い手術年齢であったが, 病型の違いを反映したものではないかと思われた. また遺伝子解析では, TGFBR2 遺伝子エクソン 4 に 1167C>T の塩基置換, さらにイントロン 2 の 5' 側から 7 番目に A→G と変異を認め LDS 診断の根拠とした. エクソン 4 の変異はアミノ酸変異と関係はなく病的意義は小さいと考えられるが, イントロン 2 の変異とアミノ酸変異については現在のところ不明で病的意義を有している可能性があり²⁾, 今後の研究が待たれる.

LDS の生命予後を左右するのは血管疾患であり, Marfan 症候群と比較して若年かつ小さい血管径での解離発症が指摘されており, 動脈瘤では早い時期での外科的介入が推奨されている^{3,4)}. 成人 LDS 症例に対する大動脈基部置

換術の手術適応については、基部径が 4 cm 以上もしくは 0.5 cm/年以上の径増大という具合に、Marfan 症候群よりも厳しい適応基準で行うことが推奨されている^{5,6)}。本症例では今回の解離発症まで LDS の認識はなく、残念ながら大動脈径の経時的観察は行われていなかった。手術介入の時期を逸しないためにも、骨格系所見から何らかの疑いを持つべきであったと反省させられた。また、LDS においては解離した血管は特に瘤化が速いと考えられているが⁷⁾、本症例でも上行置換術後わずか 2 週間で 36 mm から 45 mm へと急速に拡大した。吻合部に生じた新たなエントリーのため解離腔が血栓閉塞できなかったことが原因だが、もし初回緊急手術時に LDS との認識があれば、吻合部のトリミングや補強にもっと注意を払ったり、術式を全弓部置換術へ変更するなどの工夫ができたかもしれない。それでも 45 歳という比較的若年者の解離であることを考えた場合、何らかの結合組織異常を念頭に置いて注意深く手術すべきであったと考えさせられた。LDS では画像による血管径の経過観察が重要といわれているが⁵⁻⁷⁾、本症例では幸いなことに術後約 1 年で撮影した CT において、下行大動脈の解離腔は血栓閉塞し遠位弓部大動脈瘤は縮小していた。しかし疾患の特異性から再度大動脈径が増大したり、解離範囲が広がる可能性もあり、比較的高頻度で CT や MRI を施行し注意深く観察する必要がある。

結 語

急性 A 型大動脈解離を発症した Loeys-Dietz 症候群の 1 例を経験した。上行置換術後に遠位弓部大動脈径の急速増

大を認め、初回術後早期に全弓部置換術を行った。疾患の特異性および一部解離腔の残存を認めることから、今後も血管径の推移に注意して経過観察する必要がある。

謝辞：本論文作成に当たり、遺伝子解析を行っていただいた熊本大学医学部附属病院中央検査部の神力 悟先生と安東由喜雄教授には深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Loeys, B.L., Schwarze, U., Holm, T. et al.: Aneurysm syndrome caused by mutations in the TGF- β receptor. *N. Engl. J. Med.* **355**: 788-798, 2006.
- 2) Choo, J.T.L., Tan, T.H., Lai, A.H.M. et al.: Loeys-Dietz syndrome: A Marfan-like syndrome associated with aggressive vasculopathy. *Singapore Med. J.* **50**: 353-357, 2009.
- 3) Loeys, B.L., Chen, J., Neptune, E.R. et al.: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat. Genet.* **37**: 275-281, 2005.
- 4) Lee, R.S., Fazel, S., Schwarze, U. et al.: Rapid aneurysmal degeneration of a Stanford type B aortic dissection in a patient with Loeys-Dietz syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **134**: 242-243, 2007.
- 5) Williams, J.A., Loeys, B.L., Nwakanma, L. U. et al.: Early surgical experience with Loeys-Dietz: A new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *Ann. Thorac. Surg.* **83**: S757-763, 2007.
- 6) Patel, N.D., Arnaoutakis, G.J., George, T.J. et al.: Valve-sparing aortic root replacement in Loeys-Dietz syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* **92**: 556-561, 2011.
- 7) Rankin, J.S., Braverman, A.C., Kouchoukos, N.T. et al.: Total aortic replacement in Loeys-Dietz syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* **87**: 1949-1951, 2009.