大動脈基部置換術 7 年後に弓部大動脈瘤を生じた Loeys-Dietz 症候群の 1 例

林 潤* 五味 聖吾* 内田 徹郎* 浜崎 安純*
黒田 吉則* 山下 淳* 中村 健* 渡邊 大介*
中井 信吾* 小林 龍宏* 貞弘 光章*

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は Marfan 症候群 (MFS) よりも若年で大動脈瘤や大動脈解離を発症することが臨床的に問題となる。今回われわれは、大動脈基部置換術 7 年後に弓部大動脈瘤を生じた LDS の 1 例を経験したので報告する。症例は 14 歳女性。7 歳時、大動脈弁輪拡張症、上行大動脈瘤に対し Freestyle 弁による大動脈基部置換＋上行大動脈人工血管置換を施行された。その後 TGFBR1, Exon 9, R487 Q の変異が同定され、Loeys-Dietz 症候群と確定診断された。14 歳時、弓部大動脈に最大短径 70 mm の大動脈瘤を認め再手術の方針とされた。瘤は上行大動脈人工血管遠位から左内頸動脈起始部に至る弓部大動脈瘤であった。左総頸動脈と左鎖骨下動脈の間で遠位側の断端形成を行い、J グラフト 20 mm 4 分枝付きを用いて腕頭動脈と左内頸動脈を再建する部分弓部置換術を施行した。術後は有意な合併症なく経過し、2 年経過で新たな瘤形成なく経過観察中である。LDS に対する外科治療介入後は、残存大動脈にも新たな病変が生じ得るため、厳密な経過観察が必要であると考えられた。日心外会誌 46 巻 4 号：157-160 (2017)

キーワード：ロイス・ディーツ症候群；マルファン症候群；大動脈瘤；再手術

Aortic Arch Aneurysm 7 Years after Aortic Root Replacement in a Patient of Loeys-Dietz Syndrome

Jun Hayashi*, Seigo Gomi*, Tetsuro Uchida*, Azumi Hamasaki*, Yoshinori Kuroda*, Atsushi Yamashita*, Ken Nakamura*, Daisuke Watanabe*, Shingo Nakai*, Akihiro Kobayashi* and Mitsuaki Sadahiro* (Second Department of Surgery, Yamagata University Faculty of Medicine*, Yamagata, Japan)

A 14-year-old women who had a history of aortic root replacement at 7 years old admitted our hospital due to dilatation of aortic arch aneurysm. Loeys-Dietz syndrome was diagnosed when she was 10 years old. Computed tomography showed 70 mm proximal arch aneurysm. Operative findings revealed brachiocephalic artery and left common carotid artery branched from aneurysm. Partial arch replacement was performed and distal anastomosis was made between left common carotid artery and left subclavian artery. Close observation by CT regularly is necessary and undergo aortic repair not to miss the timing of surgery. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 46: 157-160 (2017)

Keywords : Loeys-Dietz syndrome ; Marfan syndrome ; aortic aneurysm ; reoperation

Loeys-Dietz 症候群 (以下 LDS) は Marfan 症候群 (以下 MFS) と類似した臨床所見を呈する結合組織疾患である¹⁾。心血管領域の症状として、MFS よりも若年で大動脈瘤や大動脈解離を発症することが臨床的に問題となり、ほ

ぼすべての症例で外科治療を必要とする²⁾。手術戦略やその成績についての報告は散見されるが、稀有な疾患であり、いまだ手術戦略についての統一した見解はない。今回われわれは、大動脈基部置換術 7 年後に弓部大動脈瘤を生じた LDS の 1 例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：14 歳、女性。

主訴：特記事項なし (CT 異常影)。

家族歴：結合組織疾患等、特記すべき家族歴なし。

既往歴：7 歳時、大動脈弁輪拡張症、上行大動脈瘤に対し手術 (Fig. 1, Fig. 2a, b)。(大動脈基部置換, Full Root 法 [Freestyle 19 mm] + 上行大動脈人工血管置換 [Hema-

2016 年 9 月 2 日受付, 2017 年 3 月 13 日採用
Corresponding author: Jun Hayashi
Second Department of Surgery, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Japan
E-mail: ikeike_dondon1985@yahoo.co.jp
*山形大学医学部第二外科
〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。
None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

Fig. 1

Computed tomography (before first surgery). 3DCT showed aortic root aneurysm with diameter of 70 mm.

(a)

(b)

Fig. 2

(a, b) First operative findings. Aortic root aneurysm. Aortic root replacement using free-style valve and aortic graft was performed.

shield 20 mm)].

現病歴：大動脈基部置換術後，小児科外来でフォローされていた。初回手術時は未確定であったが，10歳時にTGFBRI, Exon9, R487Qの変異が明らかとなり，Loeys-Dietz 症候群と確定診断された。14歳時，心エコーで上行大動脈人工血管置換部遠位の拡大を指摘され，CTで弓部大動脈瘤を認め，手術目的に当科に再入院した。

身体所見：身長 117 cm，体重 20 kg。顔貌奇形なし。Marfan 症候群を疑わせる身体所見なし。

血液検査：特記すべき所見なし。

胸部 CT (Fig. 3)：人工血管遠位側，弓部大動脈に最大短径 55 mm の大動脈瘤を認めた。フリースタイル生体弁の血管壁には散在する石灰化を認めた。

心エコー：EF 78%，LVDd/Ds 37/20 mm，LVPWd 9 mm。ASD 二次孔欠損，LR シャントあり。有意な弁膜症なし。

手術所見 (Fig. 4)：再胸骨正中切開。麻酔導入後，MDCT 三次元構築像を体表面に投影し，大動脈瘤と周囲構造物との関係を確認した。胸骨と大動脈瘤の癒着は副損傷なく剥離可能であった。右大腿動脈，右腋窩動脈送血，上下大静脈脱血で人工心肺を確立した。食道温 26 度で循環停止とし，瘤を切開して脳分離体外循環を開始した。腕頭動脈と左総頸動脈は瘤から起始していたが，その遠位の

Fig. 3

Computed tomography (7 years later from first surgery). 3DCT showed aortic arch aneurysm with diameter of 55 mm.

Fig. 4

Second operative findings. Brachiocephalic artery and left common carotid artery branched from aortic arch aneurysm. Partial arch replacement was performed and distal anastomosis was made between left common carotid artery and left subclavian artery.

Fig. 6

Histological findings of aortic wall revealed fragmentary elastic fiber distributed roughly (Elastica-Masson staining, $\times 40$).

Fig. 5

Postoperative computed tomography. Postoperative computed tomography showed distal anastomosis was placed between Lt. CA and Lt. SCA.

大動脈は急激に 18~20 mm と急激に細くなり、左鎖骨下動脈はさらにその遠位から起始していたため、左総頸動脈と左鎖骨下動脈の間で遠位側の断端形成を行った。J グラフト 20 mm 4 分枝付き（日本ライフライン、東京）を用いて人工血管置換を施行した。中枢吻合前にフリースタイル弁を確認すると、弁尖の石灰化はごく軽度であり、大動脈弁に対する手術操作は不要と判断した。最後に人工血管中枢側を前回の人工血管と連続吻合した。

術後経過：第 1 病日に人工呼吸器から離脱、第 3 病日にロサルタンカリウムを導入、第 15 病日に退院した。術後

CT で手術部位に他の瘤形成等の問題がないことを確認した (Fig. 5)。現在外来フォロー中であるが、2 年経過で新たな瘤形成なく経過観察中である。

病理診断：大動脈壁中膜の弾性線維は多くが消失し、残存した弾性線維も断片化して疎に分布していた (Fig. 6)。また膠原線維の沈着もみられた。さらに Marfan 症候群や LDS に特徴的な、alcian Blue 染色陽性の間質性粘液の沈着もみられ、LDS として矛盾のない所見であった。

考 察

LDS は血管系症状（脳動脈瘤、大動脈解離、大動脈瘤等）と骨格系所見（漏斗胸、側彎、弛緩性関節等）を特徴とする結合組織疾患である¹⁾。MFS と類似した臨床症状を示すことから、かつては 2 型 Marfan 症候群と呼名されていたが、2006 年に特定の遺伝子変異 (*TGFBR1* 遺伝子および *TGFBR2* 遺伝子) が同定され、単一疾患として認められるようになった²⁾。大動脈瘤や大動脈解離などの大動脈関連疾患が多く、LDS 患者の初回大動脈関連疾患発症年齢は 26.0 歳 (0.5~47.0 歳) とする報告もあるように、若年で発症する特徴があり、また上行大動脈に疾患が起りやすい点も指摘されている^{2,3)}。特に、口蓋裂や頭蓋骨早期癒合症等の顔貌奇形を合併する LDS は LDS type I と呼ばれ、顔貌奇形を伴わない LDS type II よりも高率かつ若年で大動脈関連疾患が発症するとされている²⁾。大動脈関連疾患の内訳は大動脈解離が 44%、大動脈瘤が 56% で、両疾患ともに高率に発生し得る⁴⁾。

治療は外科治療が第一選択である。治療適応について、Gretchen MacCarrick らがまとめている³⁾。それによれば、大動脈基部・上行大動脈・弓部大動脈病変について、① LDS type II で、4 cm 以上または急速拡大例 (0.5 cm/年以

上), ② LDS type I, または濃厚な家族歴のある例は, 可及的速やかな手術としている. Iba らは LDS 患者 16 人の初回手術年齢が 31.4 ± 11.3 歳であったことを報告している. また, Loeys らは LDS 患者 90 人のそれが 19.8 歳 (1.2~46.0 歳) であったことを報告し, いずれも若年での手術介入がなされている^{2,5)}. 手術をした場合でも, 手術介入していない部分の大動脈の瘤化や急性解離のため再手術を行わなければならない例は多く存在し, 初回手術術後の再手術回避率に関して, Iba らは 5 年 46.4%, 10 年 18.6%, Schoenhoff らは 5 年 61%, 10 年 53% にとどまるとしている⁴⁾. また Iba らは大動脈の平均手術回数は 2.6 回に及んだと報告したが, 複数回の手術を行った症例の術後生存率について, Iba らは 5 年 93.8%, 10 年 93.8%, Schoenhoff らは 5 年 89%, 10 年 89% と報告しており, 適切な時期に複数回の手術を行うことで比較的良好な予後が得られている^{4,5)}.

本症例では, 初回手術後, 小児科医のエコーによる評価のみで定期フォローを行われていたため, 大動脈瘤再発の診断が遅れてしまったものと考えられる. LDS の診断がついた段階で定期的な CT フォローを行うことで, 早期に手術介入ができた可能性が高い. 術式に関して, 2 回目の手術は部分弓部置換術を行った. Freestyle 弁に関しては弁尖の石灰化が軽度であったことから今回は大動脈基部への手術介入は行わなかった. 弓部大動脈に関して, 左鎖骨下動脈は背側深くから起始しており, 起始部大動脈は正常径であったこと, また LDS は比較的上行大動脈に病変が集中する頻度が高いとの報告があることから本術式を選択した. しかしながら, 遠位弓部から下行大動脈にかけて大動脈疾患が再発する可能性は十分にあり, また大動脈基部に対する再手術も回避不能であるため, 今後も厳密な経過

観察が必要である. なお, 本症例では Marfan 症候群に対して瘤径拡大抑制効果のあるといわれる losartan potassium を使用したが, LDS についてはその適応や効果についての evidence はなく, 症例の検討が必要である⁶⁾.

おわりに

大動脈基部置換術 7 年後に弓部大動脈瘤を生じた LDS の 1 例を経験した. LDS の大動脈病変に対して病変に応じた手術が施行されるべきであるが, 残存大動脈にも新たな病変が生じ得るため, 厳密な経過観察が必要である. 病変の出現形態により複数回の手術が必要となることもあるが, 時期を逃さずに手術介入することで良好な予後が得られると考えられた.

文 献

- 1) Loeys, B.L. and Dietz, H.C. : Loeys-Dietz Syndrome. *GeneReviews*, 2008.
- 2) Loeys, B.L., Schwarze, U., Holm, T. et al. : Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N. Engl. J. Med.* **355** : 788-798, 2006.
- 3) MacCarrick, G., Black, J.H., Bowdin, S. et al. : Loeys-Dietz syndrome : a primer for diagnosis and management. *Genet. Med.* **16** : 576-587, 2014.
- 4) Schoenhoff, F.S., Mueller, C., Czerny, M. et al. : Outcome of aortic surgery in patients with Loeys-Dietz syndrome primarily treated as having Marfan syndrome. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **46** : 444-449, 2014.
- 5) Iba, Y., Minatoya, K., Matsuda, H. et al. : Surgical experience with aggressive aortic pathologic process in Loeys-Dietz syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* **94** : 1413-1417, 2012.
- 6) Sandor, G.G., Alghamdi, M.H., Raffin, L.A. et al. : A randomized, double blind pilot study to assess the effects of losartan vs. atenolol on the biophysical properties of the aorta in patients with Marfan and Loeys-Dietz syndromes. *Int. J. Cardiol.* **179** : 470-475, 2015.