

●症 例

繰り返す血痰と移動性肺野陰影を認めた血管型エーラス・ダンロス症候群の1例

滝口 寛人^{a,b} 安達 優真^a 原 靖果^a 沼倉 忠久^{a,c}
 浅野浩一郎^b 簗持 淳^d 松浦 圭文^a

要旨：症例は31歳，女性．9年前より血痰を繰り返し入院した．胸部CTにて10mm大の結節陰影，空洞性病変を認めた．繰り返し精査が行われたが確定診断には至らなかった．今回の入院で，過度の関節可動性を認めることなどから血管型エーラス・ダンロス症候群を疑った．COL3A1遺伝子変異は検出されなかったが，培養皮膚線維芽細胞でのIII型/I型コラーゲン産生量比が健常者由来細胞の29.0%と低値であることから，本症と診断した．原因不明の咯血に遭遇した場合，本症を鑑別にあげる必要があると考えられる．

キーワード：エーラス・ダンロス症候群，血痰，肺野結節影，空洞性病変

Ehlers-Danlos syndrome, Hemoptysis, Pulmonary nodule, Cavitory lesion

緒 言

エーラス・ダンロス症候群 (Ehlers-Danlos syndrome : EDS) は，全身の膠原線維の脆弱性により，皮膚の過伸展性や関節の過可動性を呈する疾患である．EDSの亜型のうち，血管型は50,000人に1人の頻度でみられ¹⁾，動脈破裂，消化管穿孔を合併し最も予後不良なものとされている．今回，原因不明の血痰と肺結節影を繰り返す若年女性症例の診断に難渋し，遺伝性血管結合組織病を想起する必要性を改めて考えさせられたため，報告する．

症 例

患者：31歳，女性．

主訴：咯血．

既往歴：てんかん，うつ病．

喫煙歴：なし．

家族歴：特記すべきものなし．

現病歴：軽度の打撲で皮下出血を生じる傾向があり，父親にも同様の症状を認めた．24歳時に胸部違和感，

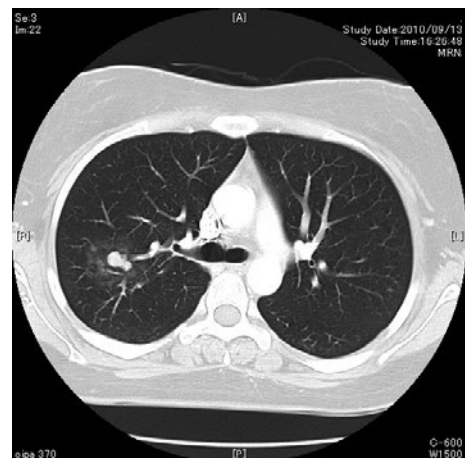


Fig. 1 Chest CT scan demonstrated a solitary nodule with surrounding infiltration in the right S2 region.

血痰で外来受診．気管支鏡を含む精査でも原因が判明せず，止血剤等による対症療法が行われた．30歳時，再び咯血し，緊急入院となった．

入院時現症：身長155cm．体重50kg．意識清明．血圧120/65mmHg．脈拍74/min・整．体温36.5℃．呼吸数16回/min．室内気呼吸下酸素飽和度99%．黄疸・貧血なし．表在リンパ節腫脹なし．胸部はラ音や心雑音を聴取しない．腹部は平坦，軟．圧痛なし．両側前腕には紫斑を認める．

初診時検査所見：血液検査では血算，凝固系含め異常なし．咯痰で一般菌・抗酸菌培養陰性，悪性細胞は検出せず．気管支鏡検査にて内腔異常なし．胸部X線写真：右上肺野に淡い網状影を認める．胸部単純CT (Fig. 1)

連絡先：滝口 寛人

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143

^a一般財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院呼吸器センター内科

^b東海大学医学部内科学系呼吸器内科学

^c東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野

^d獨協医科大学皮膚科学教室

(E-mail: takihiroto@gmail.com)

(Received 20 Sep 2013/Accepted 25 Dec 2013)

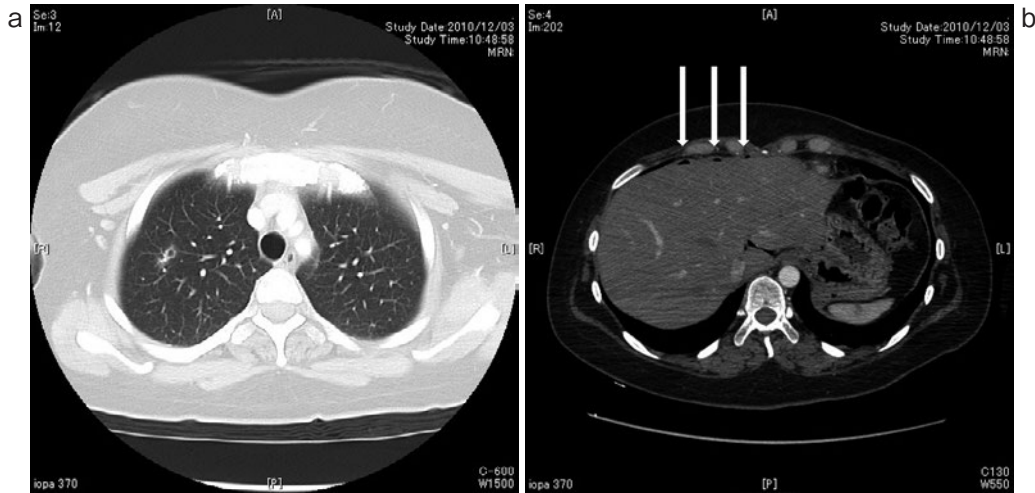


Fig. 2 (a) Follow-up chest CT scan demonstrated a cavitory lesion in the right S1 region. (b) Abdominal CT scan showed free air on the surface of the liver (arrow).

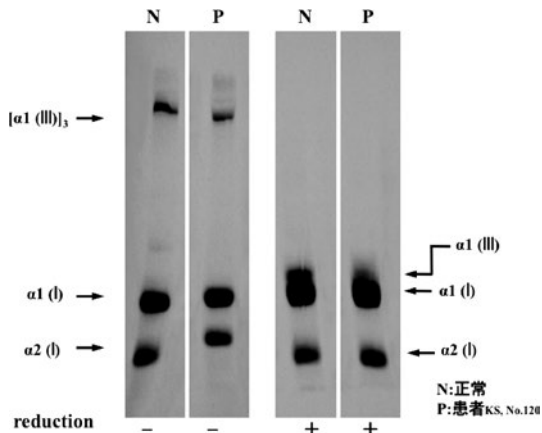


Fig. 3 SDS-PAGE analysis in reduced (right) and nonreduced gel (left) of ³H-labeled (pro)collagen molecules secreted from dermal fibroblasts of the patient (P) and of a normal subject (N).

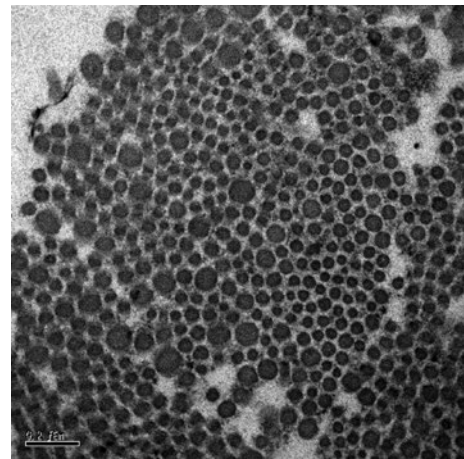


Fig. 4 Transmission electron microscopy of the skin tissue from the patient showing an inhomogeneous size of collagen fibrils.

右S2領域に直径10mmの結節影を認める。血管と連続しており、その周囲に淡い濃度上昇を認める。

臨床経過：入院後、咯血の原因は不明のまま、止血剤投与にて咯血は沈静化し陰影も縮小したため退院となった。3ヶ月後の胸部CTでは、右S1領域に新たに空洞性病変を認めた (Fig. 2a)。また、肝臓上面に3ヶ所の free air (Fig. 2b) を認めたが、腹部症状はなく自然経過で消失した。31歳時、再度血痰が出現し、胸部X線写真では右下葉に結節陰影を認めた。若年者で原因不明の咯血と肺野の結節影・空洞性病変の出没を繰り返すことから、遺伝性血管結合織疾患、なかでも血管型EDSの可能性を考え、改めて詳細な問診・診察を行った。手指など小関節の過剰な可動性、特徴的な顔貌 (とがった

顎、細い鼻、突出した大きい目) や皮膚所見 (前胸部や前腕皮膚の菲薄化と血管の透見)、狭小化し老人様外観を呈する手指、易出血性の家族歴などから本症を強く疑った。確定診断目的に皮膚生検を施行し、培養真皮線維芽細胞でコラーゲン型分析とコラーゲン産生能を検討した。対照には性、年齢のマッチした正常皮膚より得られた線維芽細胞を用いた。その結果、III型/I型コラーゲン産生量比は非還元ゲルで正常対照者の41%、還元ゲルで17%、平均29%と低く (Fig. 3)、電子顕微鏡所見でも特徴的なコラーゲン線維の大小不同 (Fig. 4) を認めることから、本症例を血管型EDSと診断した。培養線維芽細胞から抽出したRNAを用いてCOL3A1遺伝子のcDNA塩基配列を解析したが、過去に報告され

ている遺伝子変異は検出されなかった。

考 察

EDS は、全身のコラーゲン線維の脆弱性により皮膚の過伸展性や関節の過可動性を呈する遺伝性疾患で、5,000~10,000 人に1人の頻度で見られる。現在同定されている20種類のコラーゲンのうち、I, II, III, V, XI 型コラーゲンの異常がEDSと関連する¹⁾。Berlin 分類ではEDSをコラーゲン線維およびその代謝関連酵素異常によって分類していたが、1997年に古典型、関節可動性亢進型、血管型、後側彎型、多関節弛緩型、皮膚脆弱型の6型に改定された²⁾。

血管型EDSは50,000人に1人の頻度で見られ¹⁾、20歳までに25%、40歳までに80%の患者が最初の合併症を発症する。予後はEDS全型中最も不良で、平均寿命は48歳とされる³⁾。COL3A1 遺伝子の変異が報告されており、主に血管、腹部、子宮など管腔臓器の壁を形成するIII型プロコラーゲンの合成過程や構造に異常をきたし¹⁾、死因としては動脈破裂によるものが最も多い³⁾。本症例で認められた小結節や空洞性病変は、肺組織の脆弱性に伴って生じた急性血腫が吸収され、器質化して線維性の被膜だけが残されたものと考えられる^{4)~6)}。

消化管合併症はS状結腸破裂が多く、手術を施行しても組織脆弱性から縫合不全や瘻孔形成により予後は不良とされる³⁾。本症例ではCTにてfree airが認められたものの全くの無症状のまま改善し、消化管穿孔が自然治癒したと思われる。

血管型EDSの診断基準では、大項目として①薄く透き通るような肌、②動脈、腸管、子宮の脆弱性・破裂、③易出血性、④特徴的顔貌、小項目として末端早老症、小関節の過可動性、腱・筋肉の断裂、内反尖足、静脈瘤、動静脈瘻、血気胸、歯肉退縮、家族歴があげられている。大項目のうち2つ以上該当する場合は、生化学的検査が強く推奨される²⁾。本症例では、大項目の①、③、④と小項目2つを満たした。III型コラーゲン産生量は診断確定例で正常の平均29.2%に低下するとの報告があるが⁷⁾、本症例でも対照例の29%に低下していた。父親に皮下出血傾向を認めたが上記の診断基準は満たさず、他の血縁者にも同症はみられなかった。一般に遺伝形式は常染色体優性であるが、本症例のように50%は*de novo*変異による孤発例と報告されている⁶⁾。同定されたCOL3A1 遺伝子変異の2/3はグリシン残基のミスセンス変異、残り1/3はスプライス部位の変異、その他少数例が本症例のようにcDNA塩基配列解析で検出できないnonsense mediated mRNA decayをきたすナンセンス変異などとされる^{3)7)~10)}。

本症例では、関節の過可動性や特徴的顔貌、皮膚所見

などの身体所見が喀血の原因診断に重要であった。喀血をきたす血管結合組織病として、血管型EDS以外にもマルファン症候群、神経線維腫症、遺伝性毛細血管拡張症などがあげられる⁵⁾。原因不明の喀血に遭遇した場合には遺伝性疾患の想起が重要と考えられる。

本論文の要旨は第195回日本内科学会東北地方会(2012年2月、仙台)で報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Abel Mark D, et al. Ehlers-Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 582-90.
- 2) Beighton P, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology. Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77: 31-7.
- 3) Pepin M, et al. Clinical and genetic feature of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673-80.
- 4) Ishiguro T, et al. Ehlers-Danlos syndrome with recurrent spontaneous pneumothoraces and cavitory lesion on chest X-ray as the initial complications. *Inter Med* 2009; 48: 717-22.
- 5) Selim B, et al. Spontaneous hemothorax and recurrent hemoptysis in a 26-year-old man with skin lesions. *Chest* 2010; 137: 480-3.
- 6) 松下 文, 他. 肺裂傷に伴う肺血腫が診断契機となったEhlers-Danlos症候群の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 704-10.
- 7) Shimaoka Y, et al. Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol* 2010; 163: 704-10.
- 8) Persikov AV, et al. Stability related bias in residues replacing glycines within the collagen triple helix (Gly-Xaa-Yaa) in inherited connective tissue disorders. *Hum Mutat* 2004; 24: 330-7.
- 9) Watanabe A, et al. Genetic aspects of the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (vEDS, EDSIV) in Japan. *Circ J* 2007; 71: 261-5.
- 10) Schwarze U, et al. Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form of Ehlers-Danlos syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 989-1001.

Abstract

Case report: Ehlers-Danlos syndrome associated with recurrent hemoptisum and moving pulmonary infiltration

Hiroto Takiguchi^{a,b}, Yuma Adachi^a, Yasuka Hara^a, Tadahisa Numakura^{a,c},
Koichiro Asano^b, Atsushi Hatamochi^d and Yoshihumi Matsuura^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Ohta-nishinouchi Hospital, Ohta General Hospital Foundation

^bDivision of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Tokai University School of Medicine

^cDepartment of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

^dDepartment of Dermatology, Dokkyo Medical University, School of Medicine

A 31-year-old female visited our hospital because of hemoptisum, which she had experienced repeatedly for nine years. Chest CT scan showed a nodule 10 mm in diameter and a cavitary lesion. Diagnosis of a vascular-type Ehlers-Danlos syndrome (EDS) was suspected because of an excessive range of motion in the joints. This was confirmed by the decreased production of type III collagen and abnormal collagen fibril morphology observed in primary cultures of skin fibroblasts from the patient. *COL3A1* gene mutation could not be detected in cDNA from the patient's cultured fibroblasts. Vascular-type EDS and other hereditary connective tissue diseases should be included in the differential diagnosis of a case with unexplained hemoptysis in young subjects.