

## ●症 例

## 胸部異常陰影を契機に診断に至った血管型 Ehlers-Danlos 症候群の 1 例

荒川 総介<sup>a</sup> 中尾 心人<sup>a</sup> 杉原 守<sup>a</sup>  
 渡辺 正一<sup>b</sup> 石川 操<sup>c</sup> 村松 秀樹<sup>a</sup>

要旨：症例は36歳，男性．健康診断で胸部異常陰影を指摘され近医を受診．胸部CTにて右肺上・下葉に多発結節影を指摘され当科を紹介された．右肺上葉結節の経気管支生検検体にて器質化と陳旧性出血像を認めた．繰り返す気胸や皮下出血，家族歴から Ehlers-Danlos 症候群を疑い，皮膚検体を用いて遺伝子，生化学的解析を行った．培養皮膚線維芽細胞のⅢ型コラーゲン産生能低下と COL3A1 遺伝子変異を認め血管型 Ehlers-Danlos 症候群と診断した．繰り返す気胸や自然軽快する結節影に遭遇した場合，本症を鑑別に挙げる必要があると考える．

キーワード：Ehlers-Danlos 症候群，血管型，Ⅲ型コラーゲン，呼吸器合併症

Ehlers-Danlos syndrome (EDS), Vascular type, Collagen type III, Respiratory complication

## 緒 言

Ehlers-Danlos 症候群 (Ehlers-Danlos syndrome: EDS) はコラーゲン分子，その修飾酵素の遺伝子変異により結合組織脆弱性を呈する先天性疾患であり，古典型，関節可動性亢進型，血管型，後側彎型，多発関節弛緩型，皮膚脆弱型の6病型に分類されている<sup>1)2)</sup>．なかでも血管型 EDS は重篤な合併症を呈する最重症型とされる．

今回，右肺結節影を契機に血管型 EDS の診断に至った症例を経験した．血管型 EDS の初発症状は気胸や血痰，結節影など呼吸器症状も多く，呼吸器診療をするうえで考慮すべき疾患であると考え．呼吸器症状初発の血管型 EDS のわが国の報告例を交え，本症の臨床的特徴を検討した．

## 症 例

患者：36歳，男性．

主訴：なし．

既往歴：自然気胸（右2回，左1回）．

家族歴：甥 気胸，母 分娩時に子宮破裂で死去．

喫煙歴：なし．

連絡先：中尾 心人

〒498-8502 愛知県弥富市前ヶ須町南本田396

<sup>a</sup> JA 愛知厚生連海南病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 皮膚科

<sup>c</sup> 同 病理診断科

(E-mail: kokoro1979@gmail.com)

(Received 18 Apr 2019/Accepted 6 Aug 2019)

現病歴：幼少時から軽い打撲で皮下出血を生じやすく，高校生時の繰り返す気胸歴があり，右気胸に対しては他院で手術されたが明らかな異常は指摘されなかった．20XX年5月，健康診断で胸部異常陰影を指摘され近医受診．胸部CTにて右上葉および下葉の多発結節影を認め，同年6月精査目的で当科紹介受診となった．

初診時現症：身長168cm，体重57kg，体温36.8℃，SpO<sub>2</sub> 98%（室内気），血圧115/71mmHg，脈拍69回/分，意識清明．眼球結膜に充血を認めた．体表リンパ節触知せず．肺音はラ音聴取せず，心音は整で雑音なし．皮膚は薄く，血管がわずかに透見できた．

初診時検査所見：血液検査では血算，生化学，凝固系の異常なし．CEA，CYFRA，proGRPなどの腫瘍マーカーの上昇はなく，T-スポット<sup>®</sup>.TB（T-SPOT）陰性，抗MAC抗体陰性，アスペルギルス抗原およびクリプトコッカス抗原陰性，抗核抗体および抗好中球細胞質抗体は陰性であった．

胸部単純X線写真：右上下肺野に大小不同の多発結節影を認めた．

胸部造影CT：右上葉に多発結節影，下葉に周囲にすりガラス陰影を伴う結節影を認めた．結節は類円形で辺縁は整，脈管の収束や胸膜陥入像は明らかではなく，造影効果は認めなかった（図1）．心血管系に異常は認めなかった．

臨床経過：血液・喀痰検査では診断に至らず，右肺上葉結節に対し経気管支生検を行った．検査に伴う出血は少量であり，止血処置は不要であった．病理組織所見では，生検組織内に長径約1mmの腔を認め，腔を構成す

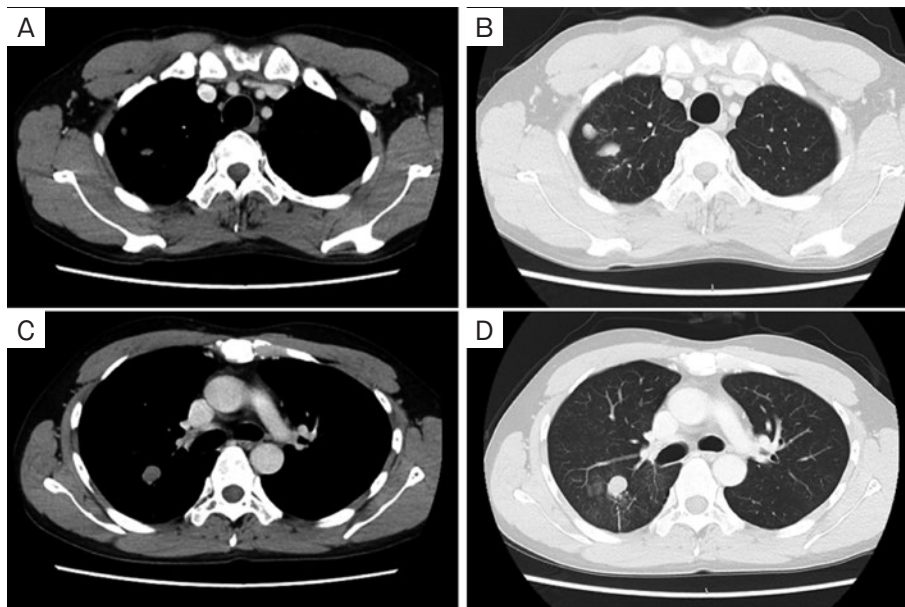


図1 初診時胸部造影CT. (A, B) 右上葉に多発結節影を認め、脈管の収束や胸膜陥入像は明らかではなく、造影効果は認めなかった. (C, D) 右下葉にも周囲にすりガラス陰影を伴う結節影を認めた.

る壁の一部に弾性線維の凝集と膠原線維沈着を伴った器質化がみられた. 肺胞には陳旧性出血を示すヘモジデリン貪食マクロファージを多数認めた (図2A, B). 以上から肺の既存構造が断裂した修復像の可能性が示唆された. 気胸や子宮破裂の家族歴から血管型EDSを疑い、皮膚および血液検体を獨協医科大学皮膚科学教室へ提出し生化学的・遺伝学的解析を行った. その後の胸部CTでは多発結節影は縮小傾向であったが、20XX+1年3月心破裂にて緊急手術 (心破裂修復術) が施行された. 手術時間は1時間47分、出血量は820ccであり胸腺や心膜の脆弱性を認めた. 以後 $\beta$ 受容体遮断薬を含む降圧薬が開始されている. 同年8月、皮膚電子顕微鏡所見にて膠原細線維径は健常と比し大小不同が目立ち、生化学的解析で培養皮膚線維芽細胞のⅢ型コラーゲン産生低下を認めた (図2C, D). 遺伝学的解析でCOL3A1遺伝子のスプライスサイト変異g.IVS16+2T>Aを認め、血管型EDSと確定診断した.

## 考 察

血管型EDSは常染色体優性遺伝で、Ⅲ型コラーゲン遺伝子 (COL3A1) の変異により動脈破裂、管腔臓器 (消化管、子宮など) 破裂を呈するEDSの最重症型であり、頻度は1/50,000~250,000人とされている<sup>1)</sup>. 20歳までに25%、40歳までに80%以上が動脈破裂などの重大な合併症を生じ、死亡年齢中央値は48歳とされる<sup>1)</sup>. 致命的な疾患にもかかわらず、その希少性と認知度の低さから適切な診断がなされず見過ごされているケースが問題視さ

れている<sup>3)</sup>.

本症例でも認めた気胸は、Ⅲ型コラーゲンが肺組織に豊富に存在することに起因し、肺組織断裂が胸膜付近で発生した場合に生じる<sup>4)</sup>. 結節影は断裂部位に血液が貯留し肺内血腫を形成することが機序とされる. 結節は器質化し線維性結節病変に至り、内部はしばしば石灰化・骨化を認める<sup>4)5)</sup>. その他の画像所見として、薄壁空洞病変や出血に伴うすりガラス陰影が報告されている<sup>3)</sup>.

診断の一助としてGeneReviewsに記載されている次の臨床診断基準が有用である. 大項目 (動脈破裂、消化管破裂、妊娠中の子宮破裂、血管型EDSの家族歴)、小項目 (薄く透けて見える皮膚、易出血性、薄い口唇や人中・小顎・細い鼻・大きな眼といった特徴的顔貌、末端早老症、小関節の可動性過剰、腱や筋の断裂、静脈瘤、頸動脈海綿状動静脈瘻、気胸、血気胸、慢性的関節亜脱臼や脱臼、先天性股関節脱臼、内反足、歯肉後退); 大項目2つ以上を満たす場合は血管型EDSを強く疑い生化学的解析による確定診断を行うことが推奨され、小項目1つ以上を満たす場合は血管型EDSの診断を支持するも確定診断には不十分であるとされる<sup>1)</sup>. 確定診断には培養皮膚線維芽細胞を用いた生化学的解析によりⅢ型コラーゲン減少、または遺伝学的解析によるCOL3A1遺伝子変異の証明を行う<sup>1)</sup>. 本症例では大項目1つ (心破裂; 解析中に発症)、小項目3つ (薄い皮膚、易出血性、気胸) を認め、生化学・遺伝学的解析を行い確定診断した.

古庄らは2009年11月までにわが国の3施設 (獨協医科大学、日本医科大学、国立循環器病研究センター) で確

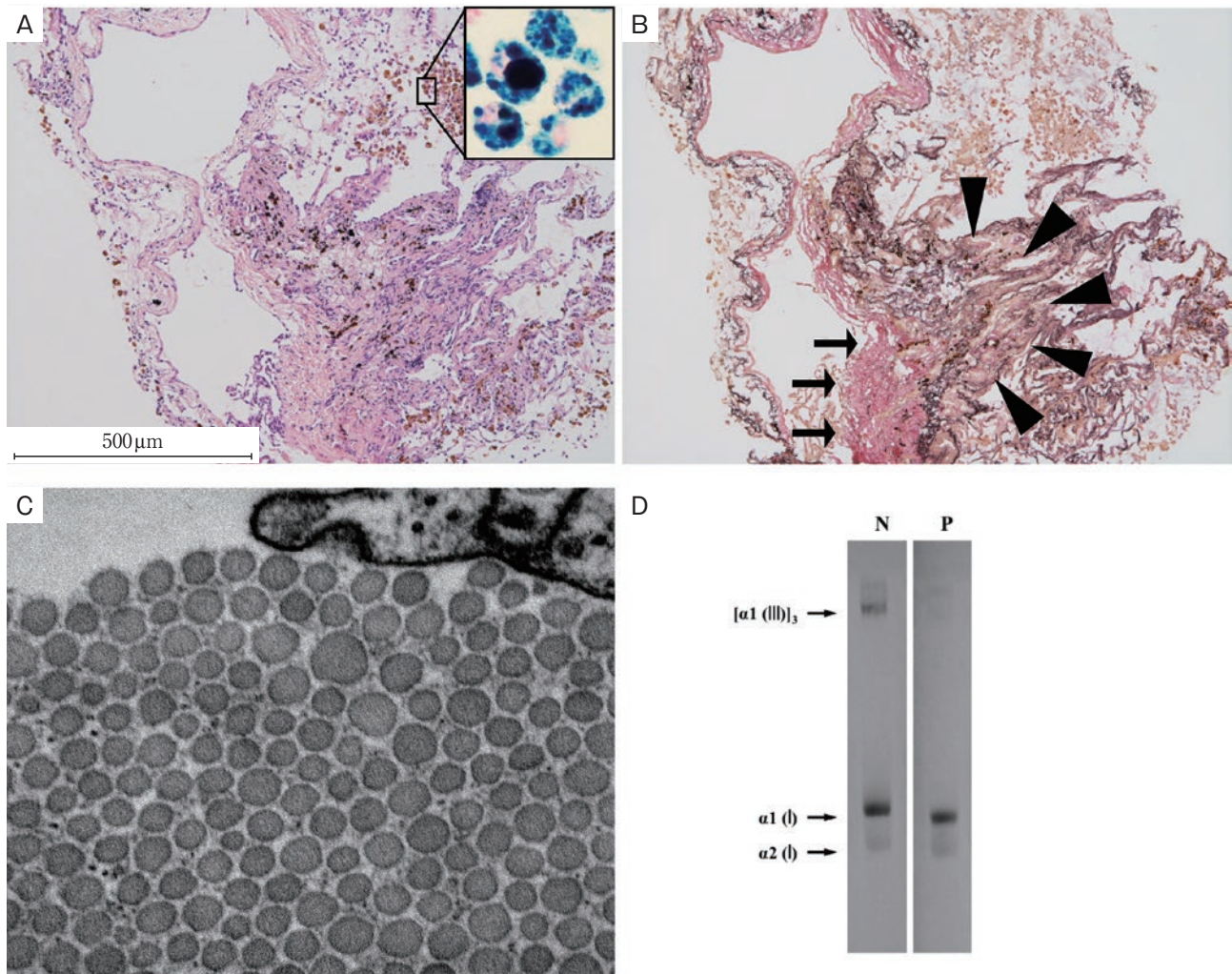


図2 右上葉結節の病理組織所見と皮膚検体の電子顕微鏡所見および生化学的解析。(A) Hematoxylin-eosin染色(×100). 肺胞マクロファージはベルリンブルー染色にて青染され(右上組写真, 元倍率×600), ヘモジデリンであることを示す。(B) Elastica van Gieson染色(×100). 長径約1mmの腔がみられ, 一部に弾性線維の凝集(矢頭)と膠原線維沈着を伴った器質化(矢印)が認められた。(C) 皮膚電子顕微鏡所見. 結合組織内の膠原細線維径は健常と比較し大小不同が目立つ。(D) 培養皮膚線維芽細胞上清のSDS電気泳動ゲルによるコラーゲン産生能生化学的解析(N: 正常, P: 本症例). I型コラーゲンは $\alpha 1(I)$ ,  $\alpha 2(I)$ 鎖とも正常対照と同程度産生しているが, III型コラーゲン $\alpha 1(III)$ 鎖は産生量が低下している。

定診断を受けた血管型EDSの臨床的特徴を検討している。それによれば確定診断を受けたのは36家系41人で, 男性23人, 女性18人であった。合併症の頻度は動脈系63%, 呼吸器系51%, 筋骨格系29%, 消化器系24%であり, 初発症状は呼吸器系が最多の17人で, 次いで動脈系が12人であった。呼吸器合併症は初発症状としては最多であり, また全体でも頻度が高いことが示された<sup>2)</sup>。

今回, 呼吸器症状初発の血管型EDSの臨床的特徴を検討した(表1)。2019年1月までに医学中央雑誌に収載されたわが国における呼吸器症状初発の血管型EDSの文献報告は31例であり, 自験例を含めると32例であった。診断時年齢中央値25歳(3~64歳), 男性23例, 女性9例,

初発症状は気胸が20例と最多であり, 次いで血痰, 咯血がみられた。呼吸器以外の合併症頻度は動脈系40.6%, 消化器系と筋骨格系がともに21.9%であり, また初発から約5年の診断遅延があった。血管型EDSを想起した理由としては, 経過のわかる17例において外科的肺生検の病理所見5例, 術中所見2例, 剖検所見, 家族歴, 経気管支肺生検の病理所見(自験例)がそれぞれ1例, 臨床経過のみで疑ったものが7例という結果であった。自験例は繰り返す気胸から約20年の経過で診断に至っており, 動脈系合併症を30歳代できたしている点など血管型EDSの一般的な経過と考えられた。

血管型EDSの合併症として最多は動脈系で, 次いで消

表1 わが国における呼吸器症状初発の血管型EDSまとめ

診断時年齢 (歳)	中央値 (範囲)	25 (3~64)
初発年齢 (歳)	中央値 (範囲)	20 (14~64)
性別 (人)	男性	23
	女性	9
呼吸器初発症状 (人) (重複を含む)	気胸	20
	血痰	6
	喀血	5
	血気胸	3
	肺出血	1
呼吸器合併症 (人) (重複を含む)	気胸	23
	喀血	13
	血気胸	9
	血痰	8
	肺出血	4
	血胸	1
合併症* (人) (重複を含む)	動脈系	13
	消化器系	7
	筋骨格系	7
	中枢神経系	3
	腎泌尿器系	1
	女性生殖系	1
COL3A1 遺伝子変異 (人)	ミスセンス変異	14
	スプライスサイト変異	8
	ナンセンス変異	1
	不明	9

EDS : Ehlers-Danlos syndrome.

\*以下に合併症内容を示す.

動脈系 : 動脈瘤, 動脈破裂, 動脈解離, 頸動脈海綿状動脈洞瘻, 心破裂.

消化器系 : 消化管穿孔, S状結腸破裂, 小腸破裂, 消化管出血.

筋骨格系 : 内反足, 脱臼, 皮下出血, 靭帯損傷, 筋破裂.

中枢神経系 : 脳梗塞, 脳出血, てんかん.

腎泌尿器系 : 顕微鏡的血尿.

女性生殖系 : 子宮破裂.

化器系が多く呼吸器合併症は比較的稀という報告がある<sup>6)</sup>. しかし上述のとおりわが国での検討では, 呼吸器症状が初発症状として最多であることが示されている. 呼吸器合併症のみで重篤な転帰をたどる報告は少なく<sup>6)</sup>, 他の重篤な合併症がない限り原因不明の気胸や血痰として見過ごされている症例があることも呼吸器合併症の認知度が低い要因ではないかと推測する.

本症例は初診時, 母親の子宮破裂の家族歴や皮下出血, 薄い皮膚などの所見を見逃していたため, 疾患想起に至ったのは経気管支肺生検の病理所見が契機であった. 血管型EDSを疑う病態では, 気管支鏡検査や外科的肺生検は組織脆弱性に伴う気胸や動脈損傷など合併症の観点から推奨はできないが<sup>1)4)7)</sup>, 外科的肺生検による器質化血腫や血管断裂などの病理所見を契機に血管型EDSの診断に至った報告もある<sup>4)7)8)</sup>. また本症例の経気管支肺生検検体は結節周囲の肺組織を採取したと考えられたが, これまで経気管支肺生検の病理所見から血管型EDSを想

起した報告はなく貴重な1例と思われた. 呼吸器症状を主訴に受診した場合, 詳細な問診と身体診察, 非侵襲的検査で本症が疑われれば皮膚生検による確定診断を試みるべきであるが, 肺生検が行われた際には, 病理診断医と連携し検体を丁寧に吟味することが重要と考える.

以上, 右肺結節影を契機に血管型EDSの診断に至った1例を報告した. 繰り返す気胸に血痰, 喀血や経時的に変形する結節影などを合併する際には血管型EDSも鑑別疾患の一つとして考慮する必要があると思われた.

謝辞 : 本症例のCOL3A1遺伝子解析, III型コラーゲン産生の生化学的解析を行っていただきました獨協医科大学皮膚科学教室 故・旗持 淳先生に深謝いたします.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して申告なし.

## 引用文献

- 1) 福井哲矢, 他. 肋間動脈瘤破裂を来した血管型 Ehlers-Danlos症候群の1例. 日呼外会誌 2016 ; 30 : 80-6.
- 2) 古庄知己, 他. 難治性疾患克服研究事業による血管型エーラスダンロス症候群の実態調査. 日遺伝カウンセリング会誌 2010 ; 31 : 157-61.
- 3) 神谷一徳, 他. 血胸手術を契機に診断された血管型 Ehlers-Danlos症候群の1例. 胸部外科 2013 ; 66 : 173-5.
- 4) 渡辺 哲, 他. 血管型エーラス・ダンロス症候群. 呼吸 2014 ; 33 : 1244-8.
- 5) 滝口寛人, 他. 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. 日呼吸会誌 2014 ; 3 : 414-7.
- 6) Downton SB, et al. Respiratory complications of Ehlers-Danlos syndrome type IV. Clin Genet 1996; 50: 510-4.
- 7) Kawabata Y, et al. Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome: spontaneous laceration, haematoma and fibrous nodules. Histopathology 2010; 56: 944-50.
- 8) 青島正大. エーラス・ダンロス症候群. 呼吸 2010 ; 29 : 646-51.
- 9) 梅香路綾乃, 他. 血管型 Ehlers-Danlos症候群と血友病 A の合併例. 皮膚病診療 2009 ; 3 : 349-52.
- 10) Sadakata R, et al. Ehlers-Danlos syndrome type IV, vascular type, which demonstrated a novel point mutation in the *COL3A1* gene. Intern Med 2010; 49: 1797-800.
- 11) 小野啓資, 他. 反復性の血性痰と左背部痛を訴え, 両下肺に多発のう胞影を認めた32歳の男性. 呼吸 2012 ; 31 : 964-7.
- 12) Hatake K, et al. Respiratory complications of Ehlers-Danlos syndrome type IV. Leg Med (Tokyo) 2013; 15: 23-7.
- 13) 池田芳紀, 他. 分娩中に自然子宮破裂を発症した血管型 Ehlers-Danlos症候群の一例. 日周産期・新生児会誌 2014 ; 50 : 1088-94.
- 14) Kadota Y, et al. Total pleural covering technique for intractable pneumothorax in patient with Ehlers-Danlos syndrome. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2016; 64: 425-8.
- 15) 鈴木大和, 他. 22年前にブラ切除を受けた血管型 Ehlers-Danlos症候群患者の再発気胸. 胸部外科 2017 ; 70 : 501-3.

## Abstract

## A case of vascular Ehlers-Danlos syndrome first presenting as abnormal findings on chest X-ray

Sosuke Arakawa<sup>a</sup>, Makoto Nakao<sup>a</sup>, Mamoru Sugihara<sup>a</sup>,  
Shoichi Watanabe<sup>b</sup>, Misawo Ishikawa<sup>c</sup> and Hideki Muramatsu<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Kainan Hospital,  
Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives

<sup>b</sup>Department of Dermatology, Kainan Hospital,  
Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives

<sup>c</sup>Department of Diagnostic Pathology, Kainan Hospital,  
Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives

A 36-year-old man visited his local hospital because of abnormal findings on chest X-ray at his annual medical check-up. He was referred to our hospital because chest computed tomography (CT) revealed multiple nodules on the right upper and lower lobes of the lung. The bronchoscopic biopsy specimens from nodules of the right upper lobe suggested intraluminal organization and prior hemorrhage. We suspected Ehlers-Danlos syndrome (EDS) from his medical history of repeated pneumothorax and subcutaneous hemorrhage, and family history. We therefore performed genetic and biochemical analysis using blood and skin specimens. It revealed a decreased production of type III collagen from the patient's cultured fibroblasts and mutations in *COL3A1*. Thus, we confirmed the diagnosis of vascular EDS. Vascular EDS should be included in the differential diagnosis of cases with repeated pneumothorax or spontaneously reducing nodular shadowing of the lung.