

●症 例

繰り返す気胸・血胸を契機に診断された血管型 Ehlers-Danlos 症候群

石岡 佳子^a 白鳥 俊博^b 當麻 景章^a
糸賀 正道^a 林 周次郎^c 田坂 定智^a

要旨：症例は22歳男性。両側に気胸の既往がある。呼吸困難で前医を受診し、右肺に浸潤影と胸水を認め血胸と判断された。6日後に胸水が増加しており持続的な出血が疑われ当科紹介。胸腔鏡検査でも明らかな出血源は認めなかった。しかし1ヶ月後に左気胸を発症。手術が行われたが、手術検体は把持困難なほど脆弱であった。病歴や家族歴、手術検体の特徴から血管型 Ehlers-Danlos 症候群を疑った。遺伝子検査で COL3A1 遺伝子変異を認め確定診断に至った。繰り返す気胸・血胸を診察した場合、本症も鑑別に挙げる必要がある。

キーワード：血管型 Ehlers-Danlos 症候群, 気胸, 血胸, Ⅲ型コラーゲン

Vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS), Pneumothorax, Hemothorax, Type III collagen

緒 言

Ehlers-Danlos症候群 (Ehlers-Danlos syndrome: EDS) は、皮膚の過伸展性、組織の脆弱性などを特徴とする先天性疾患であり、2017年の新国際基準で13病型に分類された¹⁾。このうち、血管型 EDS は動脈の瘤形成や解離、腸管破裂、血気胸などの重篤な合併症を呈する最重症型であり、主な原因はⅢ型コラーゲン遺伝子 (COL3A1) の異常である。

今回我々は血気胸を繰り返す若年男性について、手術検体特徴や家族歴から本症を疑い、遺伝子検査の結果から診断に至った1例を経験したので報告する。

症 例

患者：22歳，男性。

主訴：呼吸困難，胸部異常陰影。

既往歴：自然気胸（左右1回ずつ），CT造影剤アレルギー。先天性股関節脱臼，大関節の脱臼，側弯症などの既往歴はなし。

家族歴：父 30代で大動脈解離により死亡。同胞はいない。

喫煙歴：なし。

現病歴：20歳で左自然気胸，21歳で右緊張性気胸を発症し，それぞれ近医で胸腔ドレナージにより加療されたが，そのほかに易出血性などは指摘されていなかった。20XX年4月，めまいと呼吸困難で前医救急外来に搬送された。胸部CTで右胸水と葉間に気泡を含む液体成分を認め，血気胸と診断されたが，ドレナージは行われず経過観察されていた。しかし，胸水の量が緩徐に増加し，出血の持続が疑われたため，当科紹介となった。精査目的の手術も検討したが，まず胸腔鏡検査と胸腔ドレナージの方針となり，5月11日当科入院となった。

入院時現症：身長170cm。体重59.7kg。意識清明。血圧110/70mmHg。脈拍75回/min・整。体温36.4℃。呼吸数15回/min。SpO₂ 96%（室内気）。胸部聴診は明らかなラ音や心雑音を認めない。黄疸，貧血なし。腹部は平坦・軟。皮疹など皮膚所見なし。

初診時・入院時検査所見：血算，一般生化学検査は異常所見なし。血小板減少はなし。インターフェロン γ 遊離試験陰性。胸腔穿刺では明らかな血性胸水を認め，胸水所見はAlb 3.0g/dL，LDH 485U/L，細胞数1,497/ μ L（リンパ球68.5%，好中球8.0%，好酸球18.0%，単球5.0%，中皮細胞0.5%），蛋白4.7g/dL，糖107mg/dL，ADA 20.4U/Lで，異型細胞は認められなかった。リンパ球増多は，発症から時間がたっているためと考えられた。

前医CT (Fig. 1)：右胸水を認める。右葉間胸膜に気泡を含む液体成分を認め，周囲に浸潤影を認める。右下葉には空洞とその周囲の浸潤影を認める。

入院時胸部単純X線写真：右肺野に胸水貯留を認め，明らかな気胸は認められない。

連絡先：石岡 佳子

〒036-8562 青森県弘前市在府町5

^a弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座

^b八戸市立市民病院呼吸器科・内科

^c獨協医科大学医学部皮膚科学講座

(E-mail: yishioka@hirosaki-u.ac.jp)

(Received 15 Jun 2020/Accepted 21 Jul 2020)

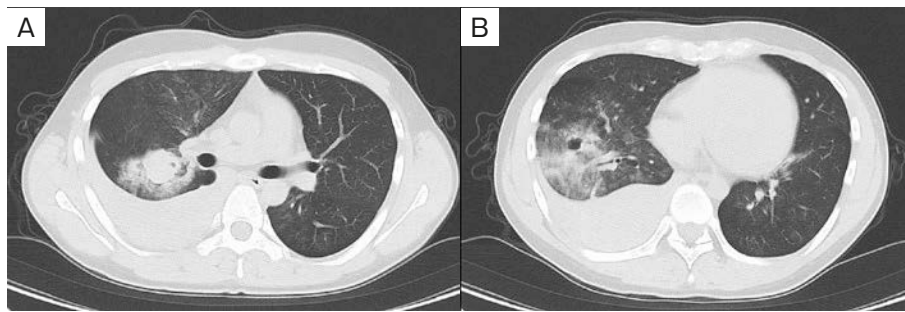


Fig. 1 Chest CT taken at the previous hospital. (A) Right pleural effusion and interlobar fluid containing air bubbles were observed, which were surrounded by consolidation. (B) Cavity and consolidation were observed in the right lower lobe.

臨床経過：入院後、胸腔鏡検査を行った。血性胸水が貯留していたが、持続性の出血はなく、出血源と確認できる所見もなかった。壁側胸膜に異常所見はなく、葉間胸膜は観察不能であった。そのままドレーンを留置し、肺の拡張が得られたところで胸部単純CTを撮影した。葉間胸膜の血腫とみられる結節状陰影は前医CTと比較して縮小傾向であった。ドレーン排液は100mL/日前後で一定しており、性状も血性から淡黄色へ変化。改善傾向と判断し、ドレーンを抜去のうえ5月23日に退院となった。

以後、外来で経過を観察していたが、6月に咳嗽、左胸痛が出現し、胸部単純X線検査で左気胸と診断された。左側の気胸は2回目となるため、近医呼吸器外科で胸腔ドレナージ術の後、8月に待機的に手術が施行された。左肺尖に癒着性の病変があり切除された。手術検体は把持が困難なほど脆弱で、病理では肥厚した癒着性の臓側胸膜とプラなど周囲の気腫性変化を認めた (Fig. 2A)。Elastica van Gieson 染色では肥厚した臓側胸膜で弾性線維の増生する部分が認められた (Fig. 2B)。Masson's trichrome 染色では膠原線維の明らかな低形成は認めなかった (Fig. 2C, D)。改めて家族歴を確認したところ、気胸の家族歴はないものの、父が30代で大動脈解離により死亡したことが判明。これらの経過から遺伝性結合組織疾患の可能性を疑い、改めて診察を行ったところ、遠位指節間関節の過可動 (Fig. 3)、血管が透見する薄い皮膚、扁平足を認めた。Marfan症候群を疑うようなクモ状指、視力低下については認められなかった。このため、血管型EDSを強く疑い、患者本人、家族と話し合ったところ、精査を希望したため、獨協医科大学病院皮膚科に紹介。次世代シーケンズによるパネル解析で、*COL3A1* にすでに知られている病原性バリエントを認め、血管型EDSと確定診断された。Marfan症候群やLoeys-Dietz症候群など類縁疾患の原因遺伝子も網羅的に解析されたが、*COL3A1* 以外に病的変異は認められなかった。患者

皮膚由来培養線維芽細胞におけるⅢ型コラーゲンのプロコラーゲンの産生低下も確認された。

患者と家族に結果を伝え、動脈瘤や消化管病変のスクリーニングとして頭部MRA、心臓超音波、体幹部CT (造影剤アレルギーのため単純にて施行) を行い、異常がないことを確認。β受容体遮断薬であるセリプロロール (celiprolol) の投与を開始し、現在も外来通院中である。

考 察

EDSは各種組織の脆弱性を特徴とする遺伝性結合組織疾患である。従来、6病型に分類されていたが、2017年の新国際基準では症状と原因遺伝子に基づき13病型に再分類された¹⁾。頻度は1/50,000~1/200,000人と推定されている²⁾。血管型EDSは大動脈解離や破裂などの動脈系イベント、腸管、子宮などの管腔臓器の破裂など致命的な合併症の多い最重症病型であり、70%の患者が30歳までに合併症を発症し、平均寿命は50歳と報告されている³⁾。

血管型EDSは*COL3A1* 遺伝子変異による常染色体優性遺伝疾患だが、50%は孤発例と報告されている¹⁾。本症例は、母に血管型EDSを疑う身体所見はなく、一方で父が30代で大動脈解離で死亡しており、父が保因者で患者本人は父から遺伝した可能性がある。本症例の*COL3A1* 遺伝子変異は、コラーゲンのアミノ酸の繰り返し配列 (トリプルヘリックス) である [Gly-X-Y] 内のグリシンが、他のアミノ酸に置換するミスセンス変異であった。トリプルヘリックス内のグリシンが他のアミノ酸に置換されたペプチド鎖では、Ⅲ型コラーゲンの特徴である3重らせん構造が維持できずにコラーゲンの産生量は著しく低下する。しかし、グリシン以外のアミノ酸置換など、3重らせん構造の構成に影響が低いと思われるバリエントが見つかった場合には、病原性バリエントかどうかを見極めるために、臨床症状と培養線維芽細胞からのコラーゲン産生量の評価などと併せて包括的に判断する必要がある。

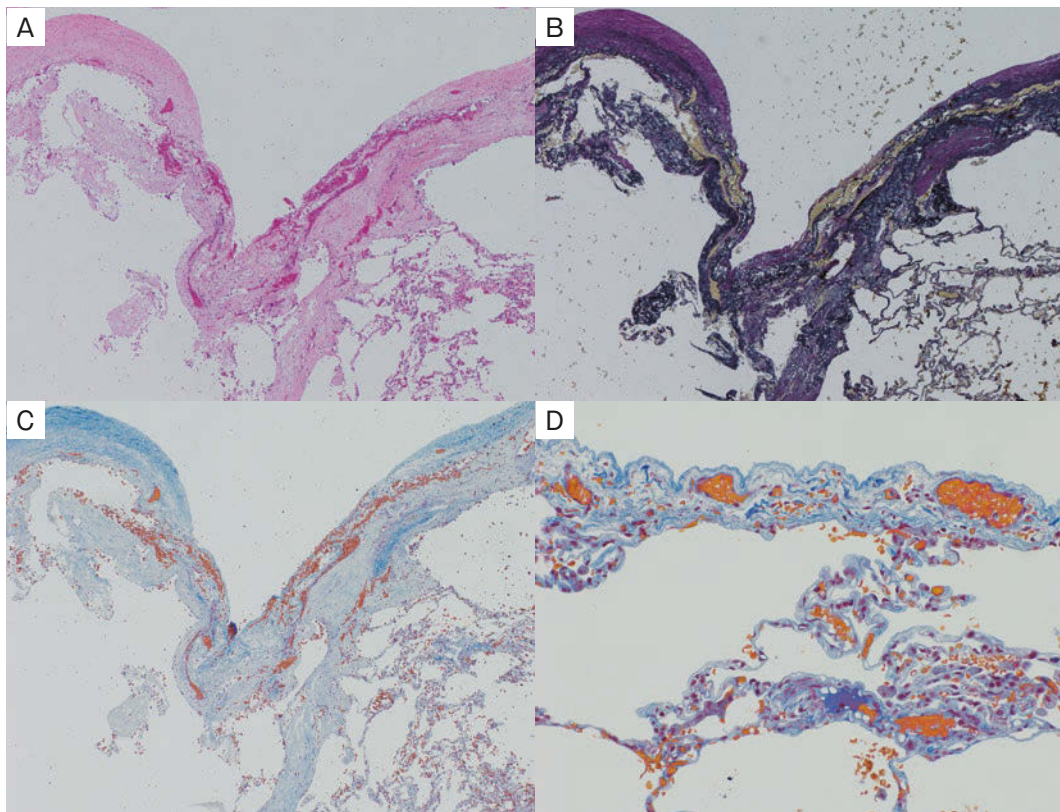


Fig. 2 Pathological findings from the surgical specimen from the left lung apex. (A) Hematoxylin-eosin staining (×4), showing the scarred and thickened visceral pleura as well as emphysema. (B) Elastica van Gieson staining (×4), showing increase of elastic fiber in thickened visceral pleura. (C, D) Masson's trichrome staining (C: ×4, D: ×20), showing no significant hypoplasia of collagen fibers which dyed blue.



Fig. 3 Hypermobility of the distal interphalangeal joints was observed.

血管型EDSでは致死的な合併症のほかにも気胸/血胸など呼吸器合併症を伴うことが知られている。Shalhubらが血管型EDSと遺伝子診断された患者95人について後ろ向きに検討した報告⁴⁾によると、気胸/血胸は17人(17.9%)であった。血管型EDSの肺の病理所見について河端らは、プレブを含む多彩な気腫病変を認めるとともに、胸膜の断裂像とそれに関連した血胸を観察したことを報告している⁵⁾。本症例では、血胸発症時のCTで葉間

胸水の貯留と周囲の浸潤影が認められており、胸膜の断裂に伴いこのような画像所見を呈した可能性があると思われた。また、手術検体では非喫煙者にもかかわらず気腫化が認められ、気胸の原因部位となった可能性のある陳旧性の胸膜肥厚もみられており、血管型EDSの肺所見として矛盾しないと思われた。

荒川らはわが国における呼吸器症状初発の血管型EDSについて、文献から32例検索しえたと報告している⁶⁾。呼吸器合併症の症例数は気胸が23例、血気胸9例、血胸1例であった。そのうち、初発症状が気胸であった症例が20例で最多であった。Shalhubらの報告⁴⁾によると、気胸/血胸を発症した患者の81%が血管型EDSと診断される前に発症している。動脈系や腸管系の合併症を契機に確定診断された例が多く、初発の気胸/血胸から平均で7年経過していた。このことから著者らは気胸/血胸は動脈系や腸管系合併症より先んじる合併症であることが多いと指摘している。

近年、部分 β_2 アゴニスト β_1 アンタゴニストであるセリプロロールの投与が動脈イベントのリスクを低下させる可能性が報告されている。2010年の報告ではセリプロ

ロールの有効性がランダム化比較試験により示され⁷⁾, セリプロロール投与群は非投与群と比べ, 主要評価項目である動脈イベント(破裂または解離)の発症を有意に抑えている。若年者の反復性気胸や血胸を診察した場合, 自然気胸の再発のほか, 本疾患やMarfan症候群などの結合組織病, Birt-Hogg-Dubé症候群, 月経随伴症候群などが鑑別に挙がる。早期に血管型EDSの診断に行きつくことができれば, 本症例のように致死的な血管イベントの出現前に, セリプロロールの投与開始が可能であり, 本疾患を鑑別に挙げることの重要性が増していると思われる。

本症例は, 比較的早期に確定診断できたため, 血管系のサーベイランスを定期的に行い, 今後の合併症に備える方針である。患者・家族に対しては, 身体接触のあるスポーツや血圧上昇を伴うアイソメトリックな運動を控えるよう教育する。また, 嚴重な血圧管理を行い, 1日100mgから投与開始したセリプロロールについては, 有害事象がなければ1日400mgまで増量する方針である。

謝辞: 本症例の遺伝学的検査にご協力いただきました信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター 古庄知己先生, 山口智美先生, および病理組織所見・画像をご提供いただきました弘前中央病院病理診断科 鎌田義正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) Malfait F, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175: 8-26.
- 2) Byers PH, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175: 40-7.
- 3) Pepin MG, et al. Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers-Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet Med* 2014; 16: 881-8.
- 4) Shalhub S, et al. Spontaneous pneumothorax and hemothorax frequently precede the arterial and intestinal complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet* 2019; 179: 797-802.
- 5) 河端美則, 他. 血管型Ehlers-Danlos症候群に見られる胸膜肺病変の病理. *日胸臨* 2011; 70: 345-56.
- 6) 荒川総介, 他. 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. *日呼吸会誌* 2019; 8: 430-4.
- 7) Ong KT, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010; 376: 1476-84.

Abstract

A case of vascular Ehlers-Danlos syndrome presenting as spontaneous hemothorax and recurrent pneumothorax

Yoshiko Ishioka^a, Toshihiro Shiratori^b, Kageaki Taima^a, Masamichi Itoga^a, Shujiro Hayashi^c and Sadatomo Tasaka^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine

^bDepartment of Respiratory Medicine, Hachinohe City Hospital

^cDepartment of Dermatology, Dokkyo Medical University School of Medicine

A 22-year-old man with a history of spontaneous pneumothorax visited a local hospital complaining of dyspnea. He was diagnosed with hemothorax by computed tomography (CT) with a consolidation and pleural effusion in the right lung. After 6 days, pleural effusion had increased, suggesting that bleeding continued. He was referred to our hospital for further examination. A thoracoscopic examination was performed, but no apparent bleeding was observed. Because his condition had improved, the patient was discharged. One month later, however, he developed left pneumothorax, requiring surgery. Since the surgical specimen was fragile and difficult to hold, we suspected vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS) that was also suggested by his medical and family history. A genetic test revealed a *COL3A1* mutation, which confirmed the diagnosis. vEDS should be considered in a case of repeated pneumothorax and hemothorax in a young non-smoking patient.