

小児期に大動脈拡張が進行し、基部置換術を施行したLoeys-Dietz症候群 —自験例 1 例と文献集計—

福島 絃子¹⁾, 堀米 仁志¹⁾, 平松 祐司²⁾, 徳永 千穂²⁾
金子 佳永²⁾, 高橋 実穂¹⁾, 西村 章³⁾, 松本 直通³⁾
須磨崎 亮¹⁾

筑波大学大学院人間総合科学研究科・疾患制御医学専攻・小児内科学¹⁾,
心臓血管外科学²⁾
横浜市立大学大学院医学研究科・環境分子医科学³⁾

Key words :

aortic aneurysm, Bentall procedure,
child, Loeys-Dietz syndrome, Marfan
syndrome, TGF β receptor

Loeys-Dietz Syndrome with Progressive Aortic Dilatation Necessitating Aortic Root Replacement in Childhood: a Child Case and Literature Review

Hiroko Fukushima,¹⁾ Hitoshi Horigome,¹⁾ Yuji Hiramatsu,²⁾ Chiho Tokunaga,²⁾ Yoshie Kaneko,²⁾
Miho Takahashi,¹⁾ Akira Nishimura,³⁾ Naomichi Matsumoto,³⁾ and Ryo Sumazaki¹⁾

Departments of ¹⁾Child Health, ²⁾Cardiovascular Surgery, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba
and ³⁾Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan

We report a female patient who underwent aortic root replacement (Bentall procedure) at 10 years of age for progressive aortic root dilatation. The patient was first referred to our hospital at 3 months of age because external anomalies including talipes valgus were pointed out, and congenital anomaly syndrome was suspected. Screening echocardiography revealed aortic root dilatation. A tentative diagnosis of Marfan-like syndrome was made based on the phenotype such as hypertelorism, arachnodactyly, bifid uvula and aortic aneurysm as well as absence of pectus excavatum, ectopia lentis or wrist sign. In 2005, Loeys and Dietz first reported a syndrome with similar phenotype to that of Marfan syndrome, in which mutations of the gene encoding TGF β (transforming growth factor β) receptor was demonstrated (Loeys-Dietz syndrome). Our patient underwent gene analysis at age 8 and a mutation of *TGFBR2* gene was identified. During the next 2 years, the expanding rate of the aortic root exceeded 5 mm/year, and the aortic root diameter reached 44 mm at age 10, urging us to conduct aortic root replacement to prevent aortic dissection. Sixteen patients with Loeys-Dietz syndrome who underwent aortic root replacement in childhood have been reported in the literature, with the average age 7.5 years (0.5–14) and the average diameter of the aortic root 36 mm (27.4–52). The patients' prognoses were reported to be favorable except for two patients who died of aortic dissection after surgery. Loeys-Dietz syndrome is a connective tissue disorder similar to Marfan syndrome, and it is preferable for pediatricians to recognize the syndrome because life-threatening aortic dissection may occur even in early childhood.

要 旨

小児期から著明な大動脈基部拡張が進行し、10歳時にBentall手術を施行したLoeys-Dietz症候群(LDS)の女児例を報告する。児は3カ月時に先天外反足などから奇形症候群を疑われて当院を紹介され、心エコークリーニングで大動脈基部拡張を指摘された。くも状指、口蓋垂裂、眼間開離などの表現型を認めたが、漏斗胸、水晶体脱臼やリストサインを伴わなかったことからMarfan症候群の一亜型として経過観察されていた。2005年にLoeysおよびDietzらにより、Marfan症候群類似の表現型を呈し、TGF β 受容体(transforming growth factor β receptor)遺伝子に変異のある一群の疾患がLDSとして報告されたため、本症例も8歳時に遺伝子検査を施行したところ*TGFBR2*の変異が認められた。その後、大動脈基部の拡張速度は5mm/年以上となり、10歳時には44mmに達したため、大動脈解離の危険が高いと判断し、Bentall手術を施行した。小児期に大動脈基部置換術を施行したLDSは文献上16例報告され、年齢は0.5歳～14歳(中央値7.5歳)、手術時大動脈基部径は27.4mm～52mm(中央値36mm)で術後経過は概ね良好だが、2例の死亡報告もみられた。LDSはMarfan症候群と類似の症状を呈するが、小児期に大動脈解離を起こす

平成21年4月13日受付 別刷請求先：〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

平成21年9月4日受理

筑波大学大学院人間総合科学研究科・疾患制御医学専攻・小児内科学 福島 絃子

可能性があるため、小児科医が認識することが望まれる疾患と考えられる。

はじめに

Loeys-Dietz症候群(LDS)は2005年にLoeysとDietzによって報告された症候群で、①大動脈瘤または大動脈の蛇行、②眼間開離、③口蓋垂裂または口蓋裂を三徴とし、transforming growth factor β receptor-1または2遺伝子(*TGFBR1* or *TGFBR2*)の変異を有する結合織疾患である。くも状指、側彎、大動脈基部拡張症などのMarfan症候群と類似した症状を呈する一方、Marfan症候群に特徴的な高身長、水晶体亜脱臼などを伴うことはまれな症候群である¹⁾。以前からMarfan症候群類似の表現型を呈するがGhentの診断基準を満たさず、Marfan症候群に典型的にみられる*FBN-1*遺伝子異常が検出されない例が9~34%あることが知られていたが²⁾、その一部は本症候群であることが明らかとなった。本症候群は小児期から著明な大動脈基部拡張を伴うことが多く、その進行は急速で若年での血管合併症による死亡が報告されていることから^{1, 3)}、小児循環器科医、心臓外科医による早期診断と治療が望まれる。

症 例

在胎40週、正常経産分娩、出生体重2,920g。家族歴に特記事項はない。3カ月時に先天性外反足、小顎、高口蓋などから奇形症候群を疑われ当院小児内科を紹介された。心エコースクリーニングで大動脈基部拡張(大動脈弁輪径13.9mm、Valsalva洞径17.0mm)が認められたことからMarfan症候群の一亜系として外来で経過観察されていた。経過中胸痛、呼吸困難などの症状はなかったが、心エコーでは大動脈基部拡張は進行した(Fig. 1)⁴⁾。左室肥大はなく、左室収縮機能は正常であった。2005年に*TGFBR1*、*TGFBR2*変異に基づくLDSが報告されたことから、本症例でも2006年(8歳時)に遺伝子検索を行ったところ*TGFBR2*変異(exon 7, 1560C > G, Cys520Trp)が検出され、LDSと診断された。8歳時の心カテーテル検査では左室圧80/EDP = 6、上行大動脈圧72/48、下行大動脈圧75/48mmHg、左室拡張末期容積69ml(指数108ml/m²)、駆出率69%で、Valsalva洞

の著明な拡張と上行大動脈、大動脈弓部から下行大動脈の軽度拡張があった(Fig. 2)。分枝動脈、肺動脈、冠動脈、各弁に異常は認められなかった。心エコー検査でも僧帽弁逸脱症含めいずれの弁にも異常は認められなかった。心電図は正常であった。以降アテノロール25mg(1mg/kg/day)の内服を開始した。運動制限を指示し、特に症状はなく経過した。

9歳ごろより大動脈弁逆流が出現し始め、徐々に増大した。同時期より大動脈基部径の拡張速度が年5mm以上となり、9歳2カ月時に39mm、9歳8カ月時に43mm(Fig. 3)、10歳0カ月時に44mmに達したためBentall手術が施行された(Fig. 1)。そのときの身体所見では身長148.8cm(+1.4SD)、体重34.3kg(-0.1SD)、脈拍78bpm、血圧102/57mmHg、翼幅/身長比は1.02(正常1.05以下)、上節/下節比は1.08(正常0.93以上)で、いずれも正常であった。眼間開離、高口蓋、口蓋垂裂(Fig. 4)、くも状指、側彎、両足外反足が認められたが、Marfan症候群に特徴的な水晶体脱臼、胸郭変形、リストサイン、親指サインはなかった。

手術は大動脈弁から腕頭動脈分岐近位部までの上行大動脈を人工弁(ATS-AP 18mm, ATS Medical社)および人工血管(Hemashield 22mm, Boston Scientific社)で置換した。切除した大動脈壁の病理所見は中膜の弾性

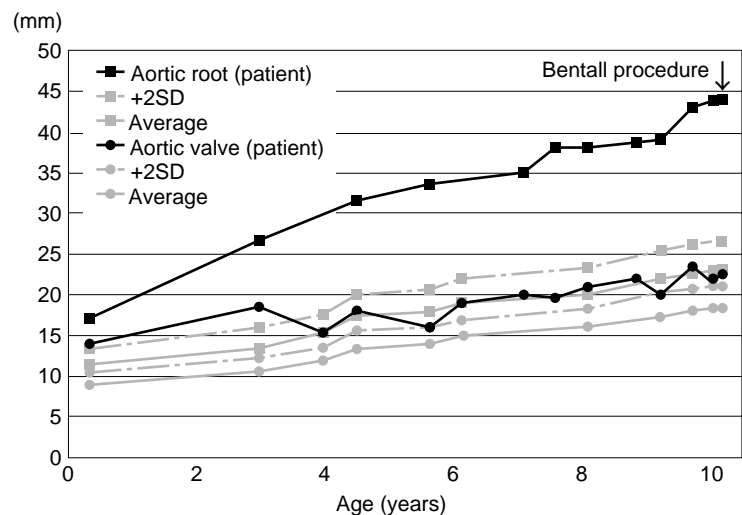


Fig. 1 Diameters of the aortic root and aortic valve.⁴⁾ Time course changes in diameters of aortic root and aortic valve annulus from birth to age 10, when the patient underwent Bentall procedure because the acceleration rate of aortic root dilatation exceeded 5 mm/year and the diameter reached 44 mm.

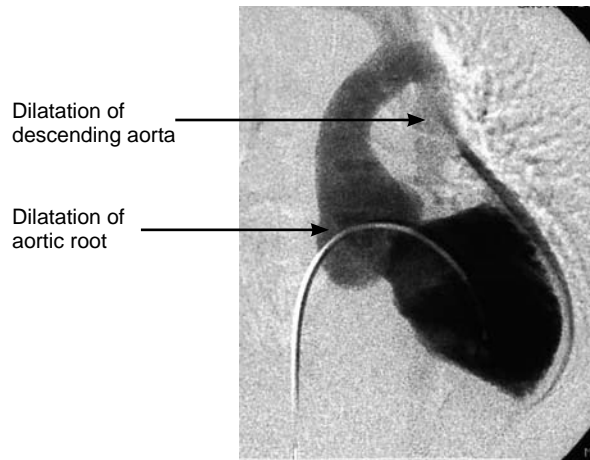


Fig. 2 Left ventriculogram recorded at 8 years of age, showing marked dilatation of the aortic root and slight dilatation of the descending aorta. Aortic tortuosity was not present.

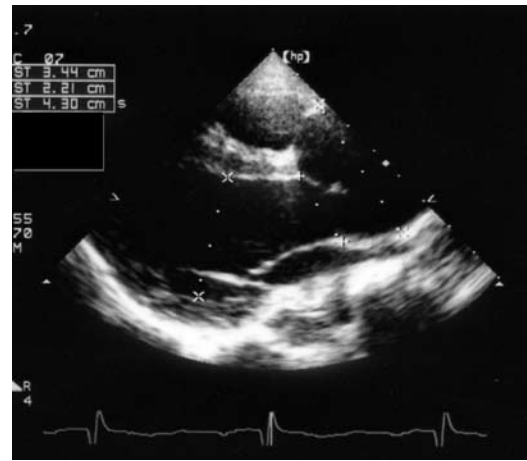


Fig. 3 Left ventricular long-axis view of echocardiogram recorded at 9 years of age, showing marked dilatation of the aortic root, with a diameter of 43 mm. Aortic valve annulus shows only slight dilatation and left ventricular hypertrophy is not noted.



Fig. 4 Photograph of bifid uvula and high arched palate recorded at 9 years of age.

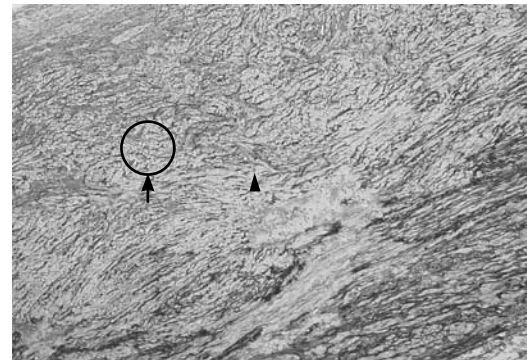


Fig. 5 Pathology of aortic wall obtained from aortic root at operation, showing fragmentation and disarray of elastic fibers (circle and black arrow) and medial degeneration of cystic type (arrow head). Right lower part shows normal tissue.

線維や平滑筋の走行が非常に疎で錯綜し、嚢胞性中膜壊死の所見を認め(Fig. 5), LDSに合致する所見であった⁵⁾。術後はアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB, ロサルタン25mg, 0.8mg/kg/day)の内服を開始し、術後1年の経過は良好である。

考 案

Loeysらの報告によるとLDSの代表的症状とその頻度は大動脈瘤(98%), 大動脈の蛇行(55%)に加え、眼間開離(69%), 口蓋裂や口蓋垂の異常(75%), くも状指(70%), 側彎(50%), 内反足(45%)である³⁾。その他にも多彩な症状を呈することが知られているが、これまでに文献上に報告された臨床症状をTable 1にまとめた^{3, 6-9)}。

LDSは眼間開離、口蓋垂の異常の程度によってtype Iとtype IIに分類される³⁾。type Iでは口蓋垂裂、頭蓋骨癒合症や眼間開離などの特徴的な症状を有するが、

type IIはこれらの顔面の特徴を欠き、臓器破裂、易出血性、癍痕形成などのEhlers-Danlos症候群血管型の特徴を2つ以上もつものである。顔面異常と血管合併症の程度は相関し、type IIはより重篤な血管合併症を有する。TGFBRI/2の違いと血管合併症の程度との相関は認めない³⁾。顔面異常の程度を測るものとしてcraniofacial-severity-index(0~11点)がLoeysらによって提唱されており、type Iで平均4.8点、type IIで平均0.8点である³⁾。本症例は眼間開離や口蓋垂裂を認め、craniofacial-severity-indexが5点であったことから表現型はtype Iと考えられた。

LDSは他の結合織疾患であるMarfan症候群、Ehlers-Danlos症候群血管型、Shprintzen-Goldberg症候群やLarsen症候群と類似の症状を呈し、鑑別を要する。Marfan

Table 1 Incidence of phenotypic characteristics among patients with Loeys-Dietz syndrome reported in the literature

	Loeys 2006 ³⁾	Loeys 2006 ³⁾	Aalberts 2008 ⁸⁾	Singh 2006 ⁷⁾	Yetman 2007 ¹¹⁾	Akutsu 2007 ⁶⁾	Present case
	Type I (n = 40)	Type II (n = 12)	(n = 9)	(n = 11)	(n = 5)	(n = 3)	
Hypertelorism	36/40	0/12	0/9	1/7	5/5	1/3	+
Cleft palate or abnormal uvula	36/40	3/12	3/9	1/7	5/5	1/3	+
Aortic-root aneurysm	39/40	12/12	9/9	10/11	5/5	3/3	+
Aneurysm of other vessels	21/40	8/11	2/5	1/9	n.d.	3/3	-
Arterial tortuosity	21/40	6/9	0/2	0/2	5/5	1/3	-
Craniofasial							
Craniosynostosis	19/40	0/12	0/9	0/9	4/5	0/3	-
Malar hypoplasia	24/40	n. d.	4/9	5/7	n. d.	1/3	-
Blue sclerae	16/40	n. d.	5/9	1/7	3/5	0/3	-
Ectopia lentis	0/40	n. d.	0/9	0/9	n. d.	0/3	-
Skeletal							
Dolichostenomelia	7/40	n. d.	2/9	7/9	n. d.	0/3	-
Arachnodactyly	28/40	n. d.	0/9	6/8	n. d.	0/3	+
Pectus deformity	27/40	n. d.	5/9	7/9	n. d.	2/3	-
Scoliosis	20/40	n. d.	1/9	6/9	n. d.	0/3	+
Talipes equinovarus	18/40	n. d.	2/9	1/9	5/5	0/3	-
Camptodactyly	15/40	n. d.	n. d.	2/9	5/5	0/3	-
Joint laxity	27/40	12/12	4/9	6/9	n. d.	0/3	-
Cutaneous							
Velvety skin	11/40	9/11	2/9	n. d.	n. d.	0/3	-
Translucent skin	13/40	7/11	4/9	n. d.	n. d.	0/3	-
Others							
Patent ductus arteriosus	14/40	n. d.	n. d.	0/7	3/5	0/3	-
Atrial septal defect	9/40	n. d.	n. d.	0/7	n. d.	0/3	-
Developmental delay	6/40	n. d.	n. d.	0/11	n. d.	0/3	-
Chiari malformation	4/40	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0/3	-

n. d.: not described

症候群と大動脈瘤、くも状指などの症状が類似するが、Marfan症候群に特徴的な水晶体脱臼やリストサインなどの症状はLDSには認められないことで鑑別される。一方LDSに特徴的な口蓋垂裂、眼間開離、頭蓋骨癒合症、大動脈の蛇行などはMarfan症候群には認められない³⁾。Ehlers-Danlos症候群血管型は臓器破裂、動脈瘤、関節可動域の増大や妊娠期の合併症(弛緩出血、子宮破裂、大動脈解離)などLDS type IIに非常に類似した臨床症状を呈する。致死的合併症がLDSのほうがやや若年で発症すること、Ehlers-Danlos症候群血管型では45%に周術期合併症が起こり、type IIでは4.8%しか起こらないなどの相違があるが、臨床症状のみでは両症候群の鑑別は困難である。近年は遺伝子異常が報告されており、Ehlers-Danlos症候群血管型で

*COL3A1*遺伝子異常によるIII型コラーゲン合成異常が、LDSでは*TGFBR1/2*遺伝子異常による*TGFβ*シグナルの異常が組織で認められることから鑑別される^{3, 10)}。Larsen症候群は眼間開離、鼻根部平坦化などの顔貌異常を呈するが、その一部に大動脈蛇行などの心血管合併症を呈した例がこれまでに報告されている。その症状はLDSと類似し、Yetmanらによって生下時よりLarsen症候群として診断されていたなかにLDSと診断された一群が報告された¹¹⁾。しかしLarsen症候群では多発性の先天性関節脱臼、へら状の指がみられること、また近年Larsen症候群の*FLNB*遺伝子異常が報告されたことから、外表奇形や遺伝子検索より本症候群と鑑別される¹²⁾。Shprintzen-Goldberg症候群は口蓋裂、くも状指、眼間開離や先天性心疾患などLDSと類似する症状

Table 2 Clinical characteristics, surgical procedures and outcome of child cases with Loeys-Dietz syndrome reported in the literature^{11, 14)}

		Age at operation (years)	Aortic root diameter	Surgical procedure	Outcome and cause of death
1		0.5	27.4 mm	VSRR	Alive
2		1	34 mm	VSRR	Alive
3		2	170%*	VSRR	Alive
4		3	178%*	VSRR	Alive
5		5	43 mm	VSRR	Alive
6		5	31 mm	VSRR	Alive
7		5	37 mm	VSRR/Arch	Death, aortic rupture
8		7	30.4 mm	VSRR	Alive
9		8	42 mm	VSRR	Alive
10		9	42.4 mm	VSRR	Alive
11		9	200%*	Bentall	Death, aortic dissection
12	Present case	10	44 mm	Bentall	Alive
13		13	42 mm	VSRR	Alive
14		14	42.5 mm	VSRR	Alive
15		14	n. d.	Bentall	Alive
16		14	52 mm	Bentall	Alive

* percentage of the average size of normal children

n. d.: not described, VSRR: valve-sparing aortic root replacement, VSRR/Arch: VSRR with arch replacement

を呈するが、面長の顔、垂れ目、耳介低位や精神発達遅滞などの合併頻度が高い点などからLDSと鑑別される。しかしその一部に大動脈基部拡張などの一群があることが知られており、この一群とLDSとの臨床症状は類似し鑑別は困難である。Shprintzen-Goldberg症候群ではLDSと同様にTGFBR遺伝子の変異が報告されている⁶⁾。

以上のようにLDSは他の結合織病と類似した表現型を呈するが、本症候群に特徴的な眼間開離、口蓋垂裂、大動脈基部拡張などが認められたときはLDSを念頭に置き、大動脈拡張をスクリーニングするとともに、早期の治療介入のために遺伝子検索を考慮すべきである。

LDSは他の結合織疾患と比し、早期から大動脈基部拡張が進行し³⁾、胎児における拡張も報告されている¹³⁾。本症例でも乳児期早期から大動脈基部拡張が認められ、10年間その径を追跡した。経時的に観察すると大動脈弁輪径に比し、大動脈基部拡張の進行がより顕著であることがわかった(Fig. 1)。また大動脈径39, 40mmの成人での死亡例の報告も複数みられ¹⁴⁾、中等度の基部拡張でも解離や破裂が生じる。LDSは無治療で経過したMarfan症候群やEhlers-Danlos症候群血管型よりも若年で心血管合併症が起こる。Loeysらによると死亡時平均年齢は26歳で、Marfan症候群の61歳を大

きく下回り、多くが大動脈解離などの血管合併症により、一部は脳出血により死亡している^{3, 14)}。

以上より手術適応基準はMarfan症候群より厳しく、基部径が40mm以上、拡張速度が年5mm以上に加え、小児においては年齢や体表面積を加味した手術基準が提唱されている^{14, 15)}。LDSでは複数回手術を要する症例が34%存在し、血管壁がより脆弱なtype IIでは周術期の合併症が起こりやすい^{3, 14)}。小児における自己弁温存大動脈基部置換術(valve-sparing aortic root replacement: VSRR)の長期成績はいまだ不明であり、術式選択についての見解は一致していない。Zanottiら¹⁵⁾によると、解離などの症状を認めない待機手術の患者で、大動脈弁が二尖弁でなく、弁輪径が18mm以上の者にはVSRRが推奨される。一方、大動脈解離や重篤な弁逆流などの大動脈弁病変を有する患者にはBentall手術が推奨される。また乳児等において同種弁が使用されることもある¹⁵⁾。本症例でも大動脈弁逆流が出現し、大動脈基部径が44mm、拡張速度が5mm/年となったため10歳時にBentall手術を行った。自験例と小児LDS報告例の手術形式などについてTable 2に示す。手術時の平均大動脈基部径は39mmであり、43mm以下ではVSRRが、それ以上ではBentall手術が選択されていることが多かった。本症例においては境界域の径では

あったが、大動脈弁逆流がみられていたことを重視し Bentall手術を選択した。

TGF β シグナルは血管や頭蓋顔面形成に重要な役割を担っているが¹⁶⁾、LDSではTGFBR1/2の変異によって大動脈内膜のTGF β シグナルが増強され、大動脈内膜の膠原線維の増生、エラスチン結合の欠失、エラスチン線維の配列の乱れを生じる。このことにより大動脈壁の脆弱化や菲薄化を引き起こし大動脈基部拡張や大動脈解離を発症する^{1, 3, 15)}。本症例の大動脈壁の弾性線維や平滑筋は非常に粗で錯綜しており、本症候群に合致する所見であった。Brookeらの報告によるとTGF β シグナル抑制効果のあるARBによってMarfan症候群の大動脈基部拡張の進行が有意に抑制された¹⁷⁾。このことはARBがLDSに対しても有用である可能性を示唆している。しかしながらValsalva洞・上行大動脈接合部より遠位の上行大動脈の拡張は抑制されず、胸部大動脈瘤や腹部大動脈瘤を合併する本疾患での有用性には疑問が残り、今後のLDSに対する前方視的検討が望まれる。本症例でのARBの効果も今後長期に観察を行う必要がある。

謝 辞

大動脈壁を病理診断していただいた筑波大学附属病院病理部、坂田晃子先生に深謝いたします。

【参考文献】

- 1) Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; **37**: 275–281
- 2) Dean JC: Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2007; **15**: 724–733
- 3) Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med* 2006; **355**: 788–798
- 4) Daubeney PE, Blackstone EH, Weintraub RG, et al: Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. *Cardiol Young* 1999; **9**: 402–410
- 5) Maleszewski JJ, Miller DV, Lu J, et al: Histopathologic findings in ascending aortas from individuals with Loeys-Dietz syndrome (LDS). *Am J Surg Pathol* 2009; **33**: 194–201
- 6) Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, et al: Phenotypic heterogeneity of Marfan-like connective tissue disorders associated with mutations in the transforming growth factor- β receptor genes. *Circ J* 2007; **71**: 1305–1309
- 7) Singh KK, Rommel K, Mishra A, et al: TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Hum Mutat* 2006; **27**: 770–777
- 8) Aalberts JJ, van den Berg MP, Bergman JE, et al: The many faces of aggressive aortic pathology: Loeys-Dietz syndrome. *Neth Heart J* 2008; **16**: 299–304
- 9) Adès LC: Evolution of the face in Loeys-Dietz syndrome type II: longitudinal observations from infancy in seven cases. *Clin Dysmorphol* 2008; **17**: 243–248
- 10) Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al: Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; **342**: 673–680
- 11) Yetman AT, Beroukhim RS, Ivy DD, et al: Importance of the clinical recognition of Loeys-Dietz syndrome in the neonatal period. *Pediatrics* 2007; **119**: e1199–e1202
- 12) Bicknell LS, Farrington-Rock C, Shafeghati Y, et al: A molecular and clinical study of Larsen syndrome caused by mutations in FLNB. *J Med Genet* 2007; **44**: 89–98
- 13) Viassolo V, Lituania M, Marasini M, et al: Fetal aortic root dilation: a prenatal feature of the Loeys-Dietz syndrome. *Prenat Diagn* 2006; **26**: 1081–1083
- 14) Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, et al: Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *Ann Thorac Surg* 2007; **83**: s757–s763
- 15) Zanotti G, Vricella L, Cameron D: Thoracic aortic aneurysm syndrome in children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann* 2008; **11**: 11–21
- 16) Azhar M, Schultz Jel J, Grupp I, et al: Transforming growth factor beta in cardiovascular development and function. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; **14**: 391–407
- 17) Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al: Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2787–2795