

善を得た事例について検討した。

B. 研究方法

1) Loeyes-Dietzs症候群に睡眠時無呼吸を合併した症例について臨床症状を分析した。

2) 米国国立国会図書館PubMedデータベースや一般のサーチエンジンを用いて、(Loeyes-Dietz OR Marfan) AND apnea をキーワードとして文献検索を行った。

C. 研究結果

1) 本研究分担班により同定された症例

3歳頃より睡眠時のいびきと20秒程度の無呼吸が目立つようになり、夜間に息苦しさから覚醒し、日中の傾眠を認めた。7歳時に耳鼻科に紹介され、上気道レントゲン写真でアデノイド肥大が同定された。睡眠中の酸素濃度をモニターしたところ、90%を切る時間が全体の2/3を占め、Number of 3% oxygen desaturation per hour (ODI3)=85回/時であったことから、重症の睡眠時無呼吸症候群と診断された。また、頭蓋早期癒合症を伴う長頭、外斜視、上顎、下顎の著明な低形成、蛛状指、内反足、外斜視、二分口蓋垂(口蓋裂術後)、漏斗胸、側弯(アダムテスト陽性)、陰囊水腫を認めた。

8歳時 造影CTで上行大動脈の基部径22ミリ。頸動脈の蛇行を認めた。バルサルバ、上行大動脈の著明な拡張はない。心エコーで大動脈弁輪拡張、僧帽弁逆流(I度)、三尖弁逆流(II度)を認め、半年に1回フォローしているが、弁輪拡張の進行は認めなかった。以上の症状からLoeyes-Dietz症候群と臨床診断した。同意を得てTGFB2遺伝子変異解析を行ったところ、第4エクソンにヒスチジンからプロリンへのアミノ酸置換(de novo変異)を認め、診断を確定した。CPAP装着の開始直後はコンプライアンスが悪かったが、次第に慣れ、

夜間を通してCPAPの装着が可能となった。

2) 過去の報告例の要約

Loeyes-Dietzs症候群という疾患概念が発表される以前の1982年に、Loeyes-Dietzs症候群の表現型のうち、頭蓋縫合早期癒合症を伴うタイプについてShprintzenおよびGoldbergが、「新規症候群」と思われる2例を報告している。いわゆるShprintzen-Goldberg症候群と診断されるこの2例について、睡眠時無呼吸が報告されている

(J Craniofac Genet Dev Biol. 1982;2:65-74.)。本報告書に記載した症例も頭蓋縫合早期癒合症を伴っており、Shprintzen-Goldberg症候群と診断できる。また、2005年にRobinsonらが報告したShprintzen-Goldberg症候群の症例「DF」についてはCPAPが有効であったと記載されている。

患者「SM」はアデノイド切除術後に無呼吸が改善したと記載されている(American Journal of Medical Genetics 2005; 135:251-262)。すなわち、過去に少なくとも4例のShprintzen-Goldberg症候群の表現型を有する患者で閉塞性の無呼吸が報告されており、1例についてCPAPが有効との報告がある。これらの4例について、遺伝子変異解析は行われていない。

D. 考察

本研究により、Loeyes-Dietz症候群の表現型と睡眠時無呼吸を合併した症例について遺伝子解析によって診断を確定することができた。文献的検討によりLoeyes-Dietz症候群との異同が論じられているShprintzen-Goldberg症候群において4例の睡眠時無呼吸症候群が既に報告されているが、世界初例と考えられる。Loeyes-Dietzs症候群のうち、頭蓋早期癒合症を認めず、外斜視や上顎・下顎の低形成・口蓋裂を除いた症状はマルファン症候群の症状と合致する。昨年、マルファン症候群の患者の30%ほどに睡眠時無呼

吸が認められることが報告されているが、小顎症は閉塞性無呼吸の重要なリスク要因であり、しかもマルファン症候群に比較して、Loeys-Dietz症候群患者において程度が重いことを考慮するとLoeys-Dietz症候群においてもマルファン症候群と同程度、あるいはそれ以上に睡眠時無呼吸の頻度が高いと予測される。今後の研究によりLoeys-Dietz症候群患者における睡眠時無呼吸の頻度を明らかにする必要がある。

マルファン症候群の研究では、睡眠時無呼吸が大動脈弁輪の拡張の進行に寄与する可能性が示唆され、CPAPによる睡眠時無呼吸の治療が大動脈弁輪の進行を抑制するとの報告もある。今後、CPAPによる睡眠時無呼吸の治療がLoeys-Dietz症候群の大動脈弁輪の拡張を遅らせる効果があるかどうかは今後の検討課題である。

また、Loeys-Dietz症候群では漏斗胸が高頻度に発症するが、漏斗胸は進行すると拘束性呼吸障害をきたす。ここで閉塞性無呼吸は漏斗胸の増悪因子であることから、睡眠時無呼吸の早期診断は、複合的な呼吸障害を予防すると期待される。

Loeys-Dietz症候群患者のフォローアップの際には、問診により、いびきの有無を確認し、早期診断・早期治療を進めることが望ましい。研究班としてLoeys-Dietz症候群に睡眠時無呼吸が合併する可能性があることを小児科医・循環器科医に情報提供し、注意を喚起したい。

E. 結論

Loeys-Dietz症候群の表現型と睡眠時無呼吸を合併した症例について遺伝子解析によって診断を確定することができた。

Loeys-Dietz症候群患者のフォローアップの際には、問診によりいびきの有無を確認し、早期診断・早期治療を進めることが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ロイス・ディーツ症候群の診断・治療のガイドライン作成および
新規治療法の開発に向けた臨床所見の収集と治療成績の検討

分担研究課題：

Loeys-Dietz 症候群における睡眠時無呼吸症候群の合併と CPAP による治療
に関する研究

分担研究者 小崎 健次郎

慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授

研究要旨

Loeys-Dietz syndrome は新規に認識された、マルファン症候群様の結合組織疾患である。マルファン症候群の 2/3 に睡眠時無呼吸症候群を合併するとされる。ここで、マルファン症候群における睡眠時無呼吸には、睡眠時に上気道の形状が維持されない(collapse)ことと関連があるとされる。Loeys-Dietz syndrome に睡眠時無呼吸症候群を合併した症例を経験し、CPAP（Continuous Positive Airway Pressure：経鼻的持続陽圧呼吸療法）により高い治療効果を得ることが出来た。マルファン症候群同様、Loeys-Dietz syndrome において睡眠時無呼吸が問題となりうることを示した。Loeys-Dietz syndrome における睡眠時無呼吸症候群の頻度に関する網羅的な研究は過去に行われたことがなく、現在は、不明であるが、Loeys-Dietz syndrome の小顎症はマルファン症候群のそれに比較して、重度であることから、注意すべき合併症であると考えられた。

マルファン症候群における睡眠時無呼吸では、大動脈の拡張の程度と睡眠時無呼吸の程度に一定の相関を認めたとする報告、CPAP を開始することで、大動脈の拡張の進行速度が低下したとの報告がある。すなわち Loeys-Dietz syndrome に対する睡眠時無呼吸症候群の治療は、無呼吸の合併症の治療のみならず、大動脈病変の治療にも有用である可能性が示唆される。

A. 研究目的

Loeys-Dietz syndrome は新規に認識された、マルファン症候群様の結合組織疾患である。Loeys-Dietz syndrome は、大動脈の拡張性病変・各部動脈の蛇行・拡張に加え、眼間開離、二分口蓋垂などの特異顔貌を呈

する。TGFBR1・TGFBR2の変異によって発症する。Loeys-Dietz syndrome の血管病変はマルファン症候群の血管病変より発症年齢が低く、進行も早い。マルファン症候群の 2/3 に睡眠時無呼吸症候群を合併するとされる。ここで、マルファン症候群における睡眠時無呼吸には、睡眠時に上気道

の形状が維持されない(collapse)ことと関連があるとされる。一般に、睡眠時の上気道のcollapseによる睡眠時無呼吸症候群に対して、CPAP (Continuous Positive Airway Pressure : 経鼻的持続陽圧呼吸療法) が有効であるが、マルファン症候群においてもCPAPが有効と考えられる。

Loeys-Dietz syndromeと同一疾患であると考えられているShprintzen-Goldberg Syndromeの1/5で睡眠時無呼吸症候群を合併するとの報告がある。われわれは、重度の睡眠時無呼吸を合併したLoeys-Dietz syndrome患者を診療したが、CPAPにより劇的に改善したのでここに報告する。

B. 研究方法

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得たプロトコルの下、本人・両親の同意を得て遺伝子解析を行った。個人情報保護に関して十分に留意した。以下の患児に対して、CPAP療法を行った。

10歳LDS症候群の男児。

39週5日で出生。出生時体重は2918 g、頭囲34cm、体長51cm。

両側の内反足、陰嚢水腫、口蓋裂を認め、診断不明の多発奇形症候群とされていたが、7歳時に臨床症状(蜘蛛指、漏斗胸、側弯、二分口蓋垂、頭蓋縫合早期癒合症)から、Shprintzen-Goldberg Syndromeないし、Loeys-Dietz syndromeと診断されていた。その後、遺伝子診断により*de novo*のTGFBR2の変異1079A>C (H360P)が同定され、Loeys-Dietz syndromeと確定診断された。頸部動脈の異常を認めた。大動脈弁輪拡大(10歳児に33mm)があり、ロサルタンの内服を開始している。

C. 研究結果

3歳頃から睡眠時のいびきが目立つようになり、20秒程度の無呼吸を伴っていた。日中の傾眠・夜尿を伴っていた。7歳時に入院して、入眠中の酸素飽和度の検査を行ったところ、SpO₂<90%の時間が全体の67.1%と重症の睡眠時無呼吸症候群であると診断された。口蓋扁桃は3度であった。大動脈弁輪拡大があり、扁桃摘出手術を行う前に、CPAPを試みることにした。

8歳時にCPAPの導入を試みた。当初、患児がCPAPの装着を嫌ったが、再度の試行により装着に成功した。AHI 53.7/hrc 閉塞性無呼吸指数 33.0/hrであった。最終的に、CPAP REMstar M series (Phillips) を自動PAPモード、最低圧は4cmH₂O 最高圧17cm H₂Oと設定で、患児は入眠することが可能であった。

CPAP開始後、日中の傾眠および夜尿は消失した。

D. 考察

Loeys-Dietz syndromeに睡眠時無呼吸症候群を合併した症例を経験し、CPAPにより高い治療効果を得ることが出来た。マルファン症候群同様、Loeys-Dietz syndromeにおいて睡眠時無呼吸が問題となりうることを示した。

Loeys-Dietz syndromeにおける睡眠時無呼吸症候群の頻度に関する網羅的な研究は過去に行われたことがなく、現在は、不明であるが、

Loeys-Dietz syndromeの小顎症はマルファン症候群のそれに比較して、重度であることから、注意すべき合併症であると考えられた。

さらに、小学生においても CPAP を利用する事が可能であり、十分な治療効果を得ることが出来ることを示した。

マルファン症候群における睡眠時無呼吸では、大動脈の拡張の程度と睡眠時無呼吸の程度に一定の相関を認めたとする報告、CPAP を開始することで、大動脈の拡張の進行速度が低下したとの報告がある。すなわち睡眠時無呼吸症候群の治療は、無呼吸の合併症の治療のみならず、大動脈病変の治療にも有用である可能性が示唆される。

一般に大動脈病変の進行がマルファン症候群より早いとされる Loey-Dietz syndrome においては、無呼吸が見られた場合には積極的な治療が必要と考えられる。

E. 結論

Loey-Dietz syndrome に睡眠時無呼吸症候群を合併した症例を経験し、CPAP により高い治療効果を得ることが出来た。

マルファン症候群同様、Loey-Dietz syndrome において睡眠時無呼吸が問題となりうることを示した。さらに、小学生においても CPAP を利用する事が可能であり、十分な治療効果を得ることが出来ることを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 22 年度厚生労働科学研究費（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

分担研究課題：ロイス・ディーツ症候群の画像所見に関する研究

研究分担者：河野 淳 神戸大学放射線科 特命助教

東 将浩 国立循環器病研究センター放射線診療部 医長

研究要旨

Loeys-Dietz syndrome (LDS)の画像診断所見を調査し、特に硬膜拡張の頻度や程度について調査し、正常例と Marfan syndrome (MFS)との比較を行った。また CT と MRI での撮影装置の差が診断に与える影響を検討した。

LDS 患者は正常患者よりも硬膜拡張を有する頻度は高かった。一方で、MFS より頻度は低く、程度も軽かった。CT と MRI はほぼ同様に硬膜拡張を診断し得た。

A. 研究目的

Loeys-Dietz syndrome (LDS)の症状については種々の報告がなされているが、十分な解明はされていない。LDS は遺伝性結合組織疾患であり、類似の遺伝性結合組織疾患の Marfan syndrome (MFS)との異同について検討することで LDS の病態解明を試み、診断基準・治療適応の方向性を模索した。

MFS ではすでに診断基準が報告されており、昨年度は LDS 患者の心血管病変の異同について報告した。

1. 今年度は MFS では頻度の高い症状である硬膜拡張（図 1）について、LDS における頻度やその重症度について検討し、正常患者および MFS 患

者との対比を行う。

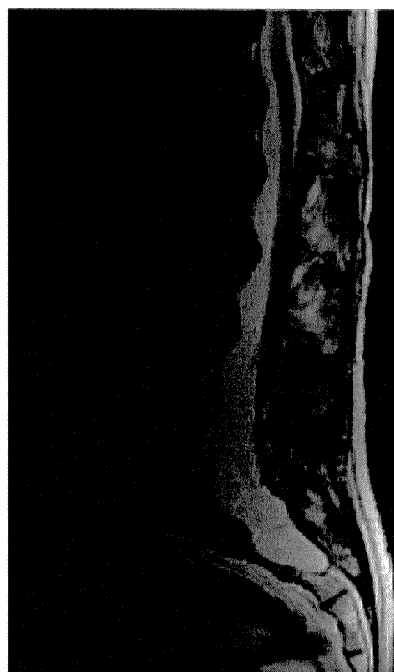


図 1. 硬膜拡張

下位腰椎から仙椎レベルで硬膜の拡張が見られる。

2. また硬膜拡張の診断方法自体についても統一されたものはなく、これまでに報告された種々の方法を比較する事、また CT と MRI による診断機器による差についても検討を行った。

B. 研究方法

当該施設 IRB は研究を認可し、また研究参加時に患者から同意書を取得しているが、本研究はデータを後方視的に研究したものであり、個別の同意書取得は省略した。患者データは匿名化され、人権は擁護されている。

LDS 患者 10 名 (男性 6 名、女性 4 名、平均 36.3 歳)、MFS 患者 20 名 (男性 12 名、女性 8 名、平均 37.1 歳)、CT 正常群 20 名 (男性 12 名、女性 8 名、平均 36.1 歳)、MRI 正常群 40 名 (男性 20 名、女性 20 名、平均 40.3 歳) を検討した。

硬膜拡張の評価方法は、これまでの論文を参照に定性評価と定量評価により評価した。定量評価法では硬膜と椎体の径の比(dural sac ratio: DSR)を算出し、以下の方法で評価した。

定性評価： 放射線科 2 名によるダブルチェック法による診断

定量評価： ① 脊柱管前後径で S1 の径が L4 よりも大きい (文献 1)

② 椎体前後径で脊柱管前後径を除いた値が、正常群から求めたカットオフ値より大きい (文献 2)

CT 正常群においてはすでに取得した CT データから矢状断を再構成し、DSR を算出した。MRI 正常群は、T2 強調像を用いて DSR を算出した。腰椎 L1 から仙椎 S1 まで DSR を算出し、比較した。

参考文献

1. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Rose PS, Buchowski JM, Garrett ES, Kuszyk BS, Fishman EK, Zinreich SJ. Dural ectasia in the Marfan syndrome: MR and CT findings and criteria. *Genet Med.* 2000;2(3):173-179.

2. Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans FJ, Mulder BJ, van der Wall EE, Smit R, Hennekam RC. Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology.* 2001;220(2):514-518.

C. 研究結果

LDS は正常群よりも高頻度に硬膜拡張を有する事が明らかとなった。頻度は定性 40%、定量①50%、②70%と診断方法により若干異なった。また DE の程度としては、MFS が腰椎 L5 や仙椎 S1 レベルで拡張が強いのに対して、LDS では腰椎 L1-3 にも拡張を来す傾向があった (図 2)。

CT と MRI での比較では、第 1 腰椎から第 5 腰椎までの範囲では両者の平均には差は見られなかった (図 3)。一方で、第 1 仙椎レベルでは、MRI が CT よりも高い値を示した (図 4)。

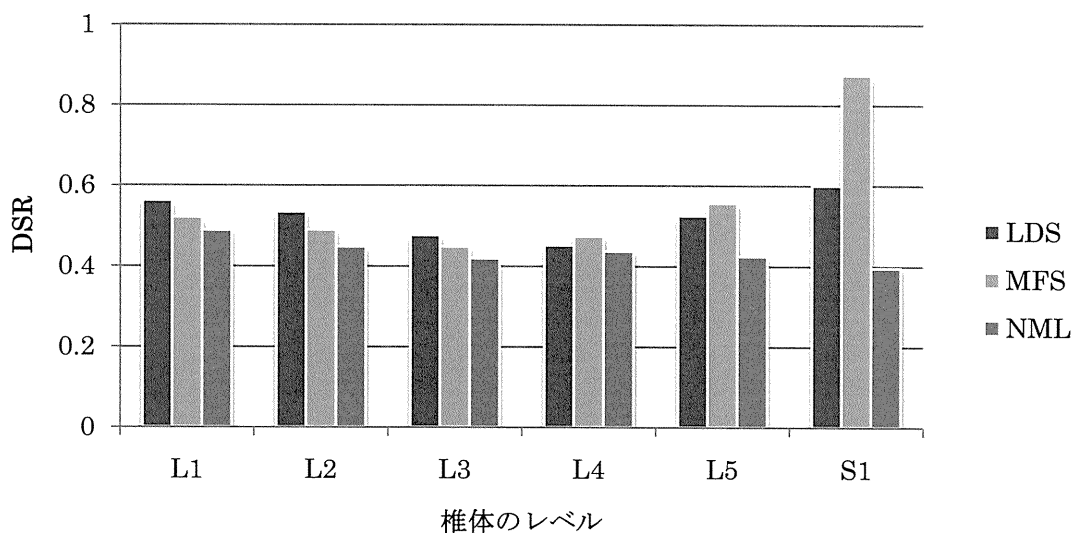


図 2 : 各椎体レベルにおける DSR

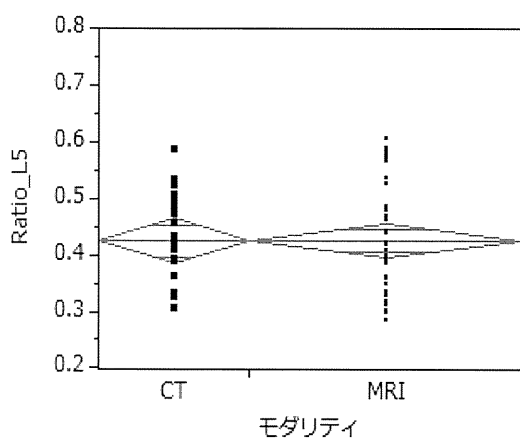


図 3 : 第 5 腰椎における DSR

CT と MRI で、DSR の平均値や分布バラツキに差は見られない。第 1 腰椎～第 4 腰椎についても同様の結果となったが紙面の都合で割愛している。

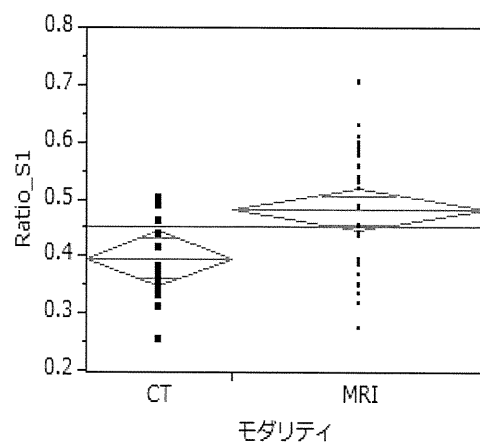


図 4 : 第 1 仙椎レベルにおける DSR

MRI は CT よりも高い値を示した。腰椎と異なり、周囲の静脈や脂肪層など組織が計測に影響した可能性がある。

D. 考察

LDS は結合組織の脆弱性を有し、これにより硬膜拡張を来すと推定され

る。今回の検討結果においても、LDS患者は正常群よりも高い DSR 値を示し、画像的に裏付けられた。

定性評価法や定量評価法①では硬膜拡張の頻度は 40-50%と見積もられたが、定量的計測法②では 70%とより高頻度に判定された。LDS では図 2 で示されたように S1 レベルで極端に拡張を来すわけではなく、定性評価および定量評価では硬膜拡張を正確に捉えられない可能性がある。MFS が腰椎 L5 や仙椎 S1 レベルで拡張が強いのに対して、LDS では腰椎 L1-3 にも拡張を来す傾向があり、こうしたパターンの認識は、両者の鑑別の一助になりえると考えられた。

CT と MRI の対比では、第 1 腰椎から第 5 腰椎までは DSR 値には大きな差異は見られなかった。したがっていずれの計測法でも同等に診断が可能であると推察される。S1 レベルで差が見られた可能性として、腰椎レベルよりも椎体周囲の静脈叢や脂肪層が存在しており、こうした構造を含んで計測している可能性があり、さらなる検討が必要である。

DSR は正常群からカットオフ値を算出することが可能で、正常値を算出しておけば診断基準として他の患者、他施設でも利用することが可能である。

本報告書では省略しているが、年齢が DSR に与える影響も検討したが、今年度の研究報告会で他の分担研究者から小児期と成人期の DSR は正常値がことなる可能性があることを指摘され、こちらも今後の研究課題となると思われた。

E. 結論

LDS では正常群に比して、硬膜拡張を有する頻度が高かった。診断方法の統一や、MFS との拡張パターンの差、撮影機器による計測値の差など、今後とも検討していく必要がある。

G. 研究発表

Atsushi Kono, Masahiro Higashi, Hiroko Morisaki, Takayuki Morisaki, Hiroaki Naito, Kazuro Sugimura. : Gene Mutations affecting Vascular Systems RSNA 2010 (96th Radiological Society of North America)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ロイス・ディーツ症候群の診断・治療のガイドライン作成および
新規治療法の開発に向けた臨床所見の収集と治療成績の検討

分担研究課題：

CT を用いたロイス・ディーツ症候群患者における肺疾患についての検討

分担研究者 河野 淳
神戸大学 放射線科

研究要旨：

ロイス・ディーツ症候群患者の肺病変について、CT を用いて検討を行った。ロイス・ディーツ症候群患者では、肺にブラや気腫性変化を来していることが示された。

A. 研究目的

ロイス・ディーツ症候群では、TGF- β 受容体遺伝子の異常により、コラーゲンの機能低下を来すとされている。これにより高度の血管疾患を来することが知られており、昨年度までの班研究において我々もロイス・ディーツ症候群の血管病変についての研究およびその結果を報告してきた。

一方で、コラーゲンは肺組織の形成においても重要な役割を果たしており、コラーゲンの機能低下により肺疾患を惹起しうると考えられる。ロイス・ディーツ症候群の類縁疾患であるマルファン症候群では肺疾患（肺尖部ブラ・自然気胸）が診断基準として含まれており、またマウスを使用した研究においても、fibrillin-1 の欠損モデルでは、TGF- β の活性と信号伝達の制御異常により、肺組織に気腫性変化を来していることが示

されている[参考文献(1)]。したがってロイス・ディーツ症候群においても肺疾患を有している可能性がある。

これまでロイス・ディーツ症候群においては、肺疾患について正確な頻度や病態は解明されておらず、今回のわれわれの研究目的は、臨床的に撮影された CT データを用いて、ロイス・ディーツ症候群の肺における病変を検討することである。

B. 研究方法

患者群としては国立循環器病研究センター内に CT データを有し、かつソフトで解析しえた 15 例（女性 6 例、男性 9 例；平均年齢 41.2 歳）を用いた。対照群は、他疾患の精査目的で撮影されたが CT 上、胸部には異常を有さなかった症例で、性別と年齢は近似しているものを取得した。ロイス・ディーツ症候群患者では大動脈

解離発症直後や大血管や弁疾患など胸部領域の手術直後の撮影で胸水や心嚢水が貯留している症例（またはその時期のCTデータ）は除外した。CTデータは臨床的必要性によって撮影されたものを後方視的に取得し、患者情報を匿名化した後に研究用パソコンにて解析を行った。したがって患者には不必要な放射線被曝は与えておらず、また患者情報の取り扱いには十分に配慮している。

まず、問診および胸部CTから肺ブラの有無、肺ブラ手術の有無、自然気胸の有無などを評価した。

次に、専用ソフトを用いて、肺野全体に対する気腫性変化（CT値 -950HU 以下）を来している肺組織の割合（percentage of low attenuation area；%LAA）（図1）を算出し、健常群と対比を行った。また性別や年齢、喫煙の有無などが%LAA値に影響を与えているかという点と、心血管疾患の有無と%LAA値が相関しているかという点についても検討した。

C. 研究結果

15例のロイス・ディーツ症候群患者のうち、CTでは4名で肺ブラを有し、うち1名が自然気胸を経験していた。

ロイス・ディーツ症候群患者の%LAAは $3.1 \pm 4.0\%$ （平均 \pm 標準偏差）で、健常者の $0.025 \pm 0.022\%$ よりも統計学的に有意に高値であった。（図2）

さらにブラを有する領域を手操作で関心領域から除外し、視覚的にブラを有さない部分のみを同様に検討・比較したところ、ロイス・ディーツ症候群患者の%LAA

は $2.7 \pm 3.7\%$ となり、健常群よりも統計学的有意に高かった。

性別や年齢、喫煙の有無、心疾患の重症度などは%LAAとは相関関係を有しておらず、ロイス・ディーツ症候群患者における肺疾患の有無は、今回検討した因子からは独立した病変である可能性が示唆された。

（参考図）

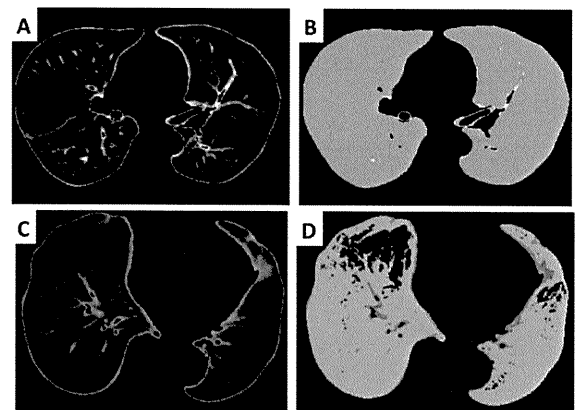


図1. 正常症例（上段）とロイス・ディーツ症候群症例（下段）の肺CT（AとC）および%LAA（BとD）。%LAAは患者毎に値として算出することが出来るほか、条件を満たす部分をマップとして表示することも可能である。図1BおよびDにおいて、薄い灰色部分は正常の肺実質（CT値 -950HU 以上）を示し、濃い灰色部分が気腫状変化（CT値 -950HU 以下）を示している。正常例では濃い灰色部分はないが、この患者では濃い灰色の部分が全体の約 9.5% に存在した（計算は肺野全体で行っており、Dはその1断面）。なお気管支は解析から除去され、%LAA値には含まれない。

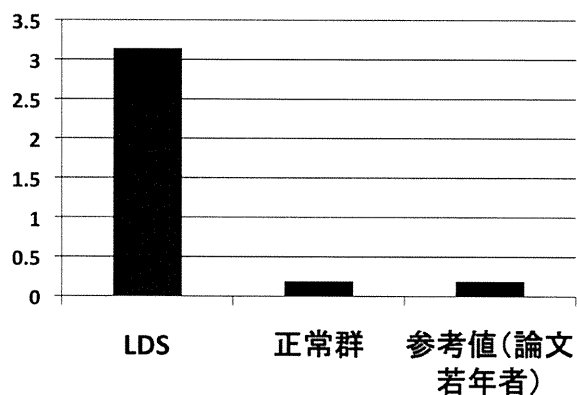


図2. %LAAの比較。ロイス・ディーツ症候群(LDS)では、正常群よりも有意に高値であった。また参考文献(2)における正常群より高い値を示していた。なお本研究正常群と論文正常値がほぼ同等の値を示しており、本研究の対照症例選択や解析ソフトの妥当性も示されていると考えられる。

(参考文献)

(1) Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nature genetics*. 2003 Mar; 33 (3): 407-11.

(2) Irion KL, Marchiori E, Hochegger B, Porto Nda S, Moreira Jda S, Anselmi CE, et al. CT quantification of emphysema in young subjects with no recognizable chest disease. *AJR American journal of roentgenology*. 2009 Mar; 192 (3): W90-6.

D. 考察

ロイス・ディーツ症候群患者では、15例中4例でブラを有し、肺実質の病変を

有する頻度が高い事が示された。

また%LAAの計測においても、ブラの領域を除去(ブラの体積が非常に大きな症例では%LAAが大きく上昇し、患者平均の%LAAの結果を引き上げてしまう。そこでブラが%LAA値に与える影響を除去するために用手的にブラの領域を除去する処理をおこなった)した場合でも、ロイス・ディーツ症候群では正常群よりも高値を示したことから、ブラが認められず見かけ上は正常と思われる領域においても肺実質が気腫状変化を呈する患者が存在することが示された。

E. 結論

ロイス・ディーツ症候群においても、マルファン症候群と同様に肺実質に病変を有する可能性が、CTから示された。

肺病変を有さない症例、肺病変の病理学的検討、遺伝子異常から肺病変に至るメカニズムなど、今後のさらなる研究が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 22-23 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

ロイス・ディーツ症候群の診断・治療のガイドライン作成および
新規治療法の開発に向けた臨床所見の収集と治療成績の検討

分担研究課題：Loeys-Dietz 症候群の手術経験とその遠隔成績についての検討

分担研究者

国立循環器病センター 心臓血管外科

伊庭 裕 (医師) (H22-23)

荻野 均 (部長) (H22)

湊谷謙司 (部長) (H23)

研究要旨

Loeys-Dietz syndrome(LDS)に対する大動脈手術の早期成績または遠隔予後についてはまとまった症例数の報告は少ない。2011年までに当院で手術を行った17例のLDS患者について検討した。17例の症例に対して計45回の手術が施行された。大動脈解離を起こしてから初回手術を行った10例では、平均3.2回もの大動脈手術が必要となり、4例(40%)が大動脈全置換にまで至っていた。一方、解離する前に手術が必要になった症例は7例ですべて大動脈弁輪拡張症に対して手術を施行され、全例で自己弁温存大動脈基部置換術が可能であった。遠隔期に弓部以遠に新規の急性解離を発症した2例で発症したが、その他は現在のところ遠隔期での新たな大動脈イベントは認めていない。全例において、手術死亡は認めず、手術成績自体は良好であった。一旦大動脈解離を起こすと、早期に拡張してさらなる大動脈手術が必要であり、大動脈解離発症前の早期の手術介入がLDS患者の予後を改善すると考える。

A. 研究目的

難治性結合織疾患であるLoeys-Dietz syndrome (LDS) においては、大動脈病変の存在がその予後に大きな影響を与えられ、それらに対する外科治療についての詳

細な報告は少ない。そのため、今回、LDS患者に対する外科治療の早期、遠隔成績について検討した。

B. 研究方法

1992年8月から2011年12月までの

間に当センターで大動脈手術を施行された患者のうち、遺伝子検査で TGF- β 受容体異常を認めた 17 例について、その早期・遠隔成績について検討した。データはすべて、診療録、手術記録から抽出し、研究使用の同意については、原則として手術施行時に手術同意書とともに得た。

C. 研究結果

17 例の患者に対し、計 45 回の手術が施行された(他院での手術歴 5 回を含む)。術式の内訳は下表の通りである。

大動脈基部置換術 (うち自己弁温存術式)	17 回 (10 回)
弓部大動脈置換術	9 回
下行大動脈置換術	7 回
胸腹部大動脈置換術	6 回
腹部大動脈置換術	6 回

(基部と弓部の重複を含む)

手術死亡は認めなかった。初回手術時の適応が大動脈解離の症例は 10 例(59%)で、解離発症後は段階的に大動脈人工血管置換術が必要となり、計 32 回(平均 3.2 回)の大動脈手術が施行された。うち 4 例は大動脈全置換状態となっている。初回手術時、非大動脈解離の 7 例(41%)はいずれも大動脈弁輪拡張症に対する手術が施行され、いずれも自己弁温存大動脈基部置換術(David 手術)が施行された。そのうち 2 例で遠隔期に大動脈解離の発症を

認めた。遠隔成績について、全例における初回手術後の大動脈関連イベント回避率は、5 年で 41.0%、10 年 16.4%であった。遠隔死亡は、自己弁温存大動脈基部置換後に不整脈が原因と考えられる突然死を 1 例認めた。全体での 5 年生存率、10 年生存率はいずれも 94.1%であった。

D. 考察

LDS 患者における初回手術後の経過を観察したところ、大動脈解離を発症した後に手術介入した群では、段階的に複数回の外科治療が必要となるが多かった。また、フォローアップしてきた症例のうち、最近になり 3 例で新規の急性大動脈解離の発症を認めた。それらは定期的に CT で大動脈について経過を見られていたが、そのうち 1 例は CT で弓部が 37mm と軽度の拡大のみであったが、その CT 施行後 1 か月後に弓部に大動脈解離を発症し、また別の 1 例は CT で 42mm と少し拡大傾向を認めてきた 2 か月後に遠位弓部から大動脈解離が発生した。この経験からも、LDS においては軽度のみであっても拡大傾向が見られたら、解離を発症する可能性があり、他の結合織疾患よりも早期に手術介入を考慮する必要があることが示唆された。諸家の報告でも、LDS は、Marfan 症候群など、他の結合織疾患よりも大動脈病変の進行が著しいと考えられ、特に、結合織疾患患者でよくみられる大動脈基部病変に対しては大動脈基

部径が 40mm に達した段階での、より早期の手術介入が提唱されている。そのような段階では、通常、大動脈弁閉鎖不全がないか、あっても軽度であることが多く、自己弁温存基部置換術が施行できる可能性が高い。先に述べた我々の経験からも、弓部以遠の大動脈に関しても大動脈径が 40mm 以上で拡大傾向が見られた場合には、早期に手術介入すべきと考えている。

E. 結論

LDS 患者に対する大動脈手術成績は、早期、遠隔期とも満足すべきものであるが、一旦解離を起こすと、早期に追加手術が必要になることが多く、また解離自体も軽度拡大のみでも起こりやすいことから、早期の予防的手術介入が、それらの予後をさらに改善するものと考えられる。

G. 研究発表

- ・ 第 53 回 関西胸部外科学会
(2010/6/25) : Loeys-Dietz syndrome に伴う大動脈病変に対する外科治療
- ・ The Houston Aortic Symposium :
Frontiers in Cardiovascular Diseases, the Fourth in the Series (2011/3/24):
“Surgical outcome of aortic repair for the patients with Loeys-Dietz syndrome”
- ・ 第 52 回 日本脈管学会総会

(2011/10/21 : 岐阜) : David 手術後遠隔期に発症した急性 A 型解離を契機に、急速な残存大動脈拡大により大動脈全置換に至った Loeys-Dietz 症候群の 1 例

- ・ 48th Annual Meeting of Society of Thoracic Surgery (2012/1/30 : Fort Lauderdale) : Surgical experience for aggressive aortic pathology with Loeys-Dietz syndrome.
- ・ 第 76 回日本循環器学会学術集会 (2012/3/18:福岡) : Surgical outcome of aortic repair for the patients with Loeys-Dietz syndrome

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ロイス・ディーツ症候群の診断・治療のガイドライン作成および
新規治療法の開発に向けた臨床所見の収集と治療成績の検討

分担研究課題：Loeys-Dietz 症候群に伴った脊柱側弯症の手術加療

研究分担者 渡辺航太
慶應義塾大学先進脊椎脊髄病治療学

研究要旨：Loeys-Dietz 症候群に合併した側弯症に対し、手術加療した 4 例を報告する。手術時年齢は平均 7.3 歳、主弯曲 Cobb 角は平均 103.5 度、全例で胸腰椎部の後弯変形を伴っていた。手術方法は growing rod 法（2 例）および後方矯正固定（2 例）を施行した。合併症はインプラントの逸脱、創感染、偽関節のいずれかを全例に認めた。骨の脆弱性を伴う本症候群の脊柱側弯症の手術加療は、インプラントの逸脱の可能性が高く、特に growing rod 法を施行時には十分に留意する必要があると考えられた。

A. 研究目的

Loeys-Dietz 症候群は Marfan 症候群様の外見に頭蓋骨早期癒合症を合併する全身の結合織疾患である。外斜視、耳介変形、漏斗胸、くも状指、心奇形などが見られることが特徴であり、本症に側弯症が合併することは知られている¹。しかし、現在までに本症候群に伴う側弯症に対する手術加療の報告は認められない。今回、Loeys-Dietz 症候群に合併した側弯症に対する手術加療を行った 4 例について報告する。

B. 研究方法

脊柱側弯症に対し手術加療を施行した Loeys-Dietz 症候群 4 例（男児 2 例、女児 2 例）を対象とした。手術時年齢は平均 7.3 ± 4.4 歳（3-12 歳）であった。これらの症例に対し、術前カーブパターン、身長/体重、主カーブの Cobb 角、

MRI 所見、術後矯正率、手術方法、手術時間、術中出血量、術中術後合併症について検討した。

C. 研究結果

カーブパターン：ダブルカーブ 2 例、トリプルカーブ 2 例を認めた。さらに全例に胸腰椎部での後弯変形を認めた。



身長/体重：症例 1：98cm（1.5SD）、

11.5Kg (-1.1SD)、症例2 : 107cm (1.6SD)、13Kg (-1.4SD)、症例3 : 146cm (1.6SD)、33Kg (-0.1SD)、症例4 : 164cm (1.9SD)、44Kg (0.1SD) であり、高身長と低体重、すなわちるい瘦体型であった。

主カーブのCobb角：術前は平均102.8 ± 16.9度 (78-116度) であった。

MRI所見：3例においてdural ectasia を認めた。

手術方法：3歳、4歳の2症例でgrowing rod法を、10歳、12歳の2症例で一期的な後方矯正固定術を施行した。

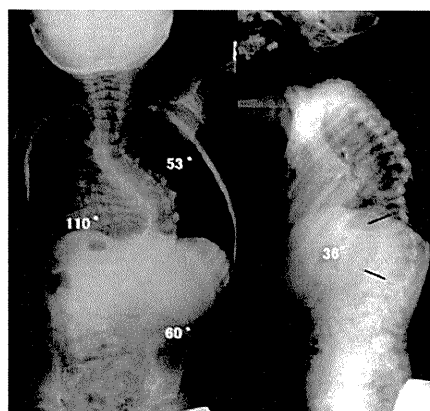
手術時間および術中出血量：Growing rod法で平均2時間34分、平均124g、後方矯正固定で平均4時間59分、平均455gであった。

術後矯正率：Growing rod法 (初回手術後) で67%、55%、後方矯正固定で59%、89%であった。

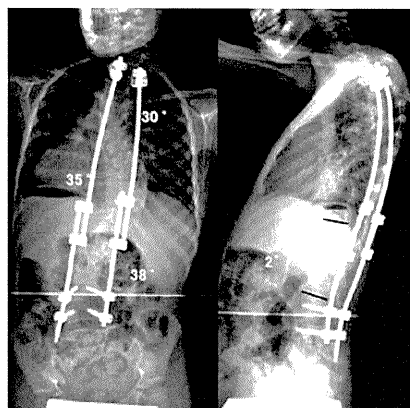
術中・術後合併症：フック設置時の横突起骨折を1例、術後無気肺を1例に認めた。近位端のインプラントの脱転を2例に認め、再手術を必要とした。後方矯正固定術を行った1例で偽関節を認め、術後1年6カ月で再手術を行った。深部感染を2例に認め、2例とも搔爬・デブリドマン施行したが感染は鎮静化せず、インプラントの抜去を行った。

症例提示

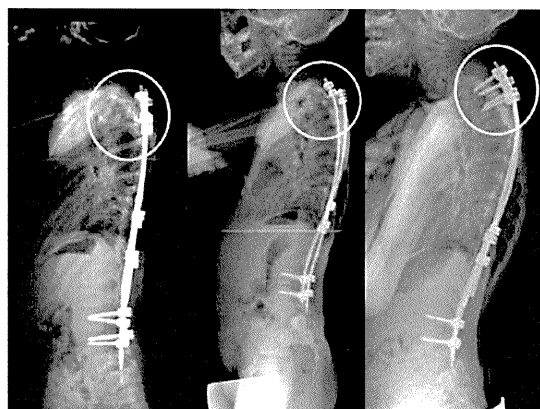
3歳、女児。出生時より頭蓋骨変形・眼球突出・外斜視、心房中隔欠損症、大動脈弁輪の拡大を指摘され、Loeys-Dietz症候群と診断。全長レントゲン写真でT7-L1に110度の側弯変形を、T10-L2に36度の後弯変形を認めた。



進行性の脊柱変形に対しgrowing rod法を施行した (T2-T3にフック、L4, L5に椎弓根スクリューを設置)。術後主カーブは35度、後弯変形は2度に矯正された。



その後、近位端フックの脱転を4度認め、その都度、フックや椎弓根スクリューの再設置を行った。



さらに、創部感染を2度認め、洗浄・デブリドマンにより沈静化しないため、最終的にロッドを抜去した。

D. 考察

本研究の結果より、本症に伴う側弯症は乳幼児期からの発症があること、100度を超える重度側弯症に進行すること、胸腰椎部に後弯変形を伴う、などの特徴を認めた。手術治療の問題点として、まず、骨の脆弱性が挙げられる。本疾患は全身の結合織疾患であり、骨は非常に脆弱であるため術中、術後のインプラントの脱転が危惧される。特にgrowing rod法を施行する際は、インプラント脱転のリスクが高いと考えられたため、今後はまずフックおよび椎弓根スクリューの設置後、二期的にgrowing rodを用いた矯正手術を行うといった工夫が必要であると考えた。また、今回の症例は高身長であるものの、体重は標準より少なく、全例るい瘦体型であった。本症群では皮下・筋組織が乏しいため、外固定などとの接触・仰臥位での摩擦などによる褥創を起こしやすく、特に長期の加療が必要なgrowing rod法を施行する際には感染の発生には十分な注意が必要であると考えられた。

参考文献

1. Erkula G, Sponseller PD, Paulsen LC, Oswald GL, Loeys BL, Dietz HC. Musculoskeletal findings of Loeys-Dietz syndrome. *J Bone Joint Surg Am*, 92-9:1876-83.

E. 結論

- Loeys-Dietz症候群に合併した側弯症に対する手術加療について報告した。
- 手術加療の際にはインプラントの脱転や術後感染の発症する可能性

があるため、十分な術前計画が必要と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 渡辺航太, 松本守雄, 戸山芳昭, 千葉一裕. 【脊椎・脊髄疾患に伴う歩行障害 その病態、診断、治療】 脊柱変形による歩行障害 Sagittal imbalanceの影響. 脊椎脊髄ジャーナル. 2010.07;23(7):697-702.
2. 松本守雄, 戸山芳昭, 千葉一裕, 渡辺航太. 【脊椎インストゥルメンテーションのリスクとベネフィット】 高度脊柱変形に対する骨切り術を併用した椎弓根スクリュー法の有用性と問題点. 整形・災害外科. 2010. 08; 53 (9):1023-30.
3. 岡田英次朗, 渡辺航太, 塩野雄太, 辻崇, 石井賢, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 再手術を要した先天性後側彎症の1例. 整形外科. 2010. 11;61(12):1289-91.
4. Ogura Y, Watanabe K, Hosogane N, Tsuji T, Ishii K, Nakamura M, Toyama Y, Chiba K, Matsumoto M. Severe progressive scoliosis due to huge subcutaneous cavernous hemangioma: A case report. *Scoliosis* 2011;6-1:3.
5. Cui G, Watanabe K, Ishii K, Toyama Y, Chiba K, Matsumoto M. Interpedicular graft using a titanium mesh cage in a patient with lumbar scoliosis associated with a congenital butterfly vertebra. *J Neurosurg Spine* 2011;14-2:215-8.
6. Watanabe K, Matsumoto M, Tsuji T, Ishii K, Takaishi H, Nakamura M, Toyama Y, Chiba K. Ball tip technique for thoracic pedicle screw placement in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Neurosurg Spine* 2010;13-2:246-52.
7. Watanabe K, Okada E, Kosaki K, Tsuji T, Ishii K, Nakamura M, Chiba K, Toyama Y, Matsumoto M. Surgical treatment for scoliosis in patients with Shprintzen-goldberg syndrome. *J Pediatr Orthop* 2011;31-2:186-93.
8. Watanabe K, Lenke LG, Matsumoto M, Harimaya K, Kim YJ, Hensley M, Stobbs G, Toyama Y, Chiba K. A novel pedicle channel classification describing osseous anatomy: how many thoracic scoliotic pedicles have cancellous channels? *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35-20:1836-42.

2. 学会発表

1. 松本守雄, 細金直文, 千葉一裕, 戸山芳昭, 渡辺航太. 重度脊柱後側弯症に対するposterior vertebral column resectionによる矯正手術. 第44回日本側弯症学会; 2010 10月27日~28日; 札幌.
 2. 松本守雄, 渡辺航太, 辻崇, 石井賢, 高石官成, 中村雅也, 千葉一裕, 戸山芳昭. 高度脊柱変形に対するposterior vertebral column resectionの手術成績. 第39回日本脊椎脊髄病学会; 2010 4月22日-24日; 高知.
 3. 渡辺航太, 松本守雄, 船尾陽生, 辻崇, 石井賢, 高石官成, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕. 脊柱側弯症に対する変形矯正と胸椎前弯化の関係について一三次元側弯症モデルと術中レントゲン所見を用いた検討一. 第39回日本脊椎脊髄病学会; 2010 4月22日-24日; 高知市.
 4. Cui G, 渡辺航太, 細金直文, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 特発性側弯症におけるフリーハンドテクニックを用いた胸椎椎弓根スクリュー設置のための胸椎の放射線学的検討. 第44回日本側弯症学会; 2010 10月27日~28日; 札幌.
 5. 渡辺航太, 細金直文, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 思春期特発性側弯症における後方矯正固定術による胸郭矯正について. 第44回日本側弯症学会; 2010 10月27日~28日; 札幌.
 6. 松本守雄, 細金直文, 千葉一裕, 戸山芳昭, 渡辺航太. Lenke type 1 胸椎カーブに対する近位固定範囲短縮の試み. 第44回日本側弯症学会; 2010 10月27日~28日; 札幌.
 7. 渡辺航太, 松本守雄, 辻崇, 石井賢, 高石官成, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕. 安全な胸椎椎弓根スクリュー設置法 (ball tip法) の有効性の検証. 第39回日本脊椎脊髄病学会; 2010 4月22日-24日; 高知市.
 8. 塩野雄太, 渡辺航太, 辻崇, 石井賢, 高石官成, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 側弯症患者の術中細菌培養検査による術野の清潔度の評価. 第39回日本脊椎脊髄病学会; 2010 4月22日-24日; 高知市.
 9. 渡辺航太, 松本守雄, 辻崇, 石井賢, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕. 脊柱側弯症に対する椎弓根スクリューを使用した後方矯正固定術のラーニングカーブについて. 第83回日本整形外科学会学術総会; 2010 5月27日 - 30日; 東京.
 10. 渡辺航太, 細金直文, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 側弯症後方矯正固定術中の椎体動態のモニタリング. 第44回日本側弯症学会; 2010 10月27日~28日; 札幌.
 11. Cui G, Watanabe K, Tsuji T, Ishii K, Nakamura M, Toyama Y, Chiba K, Matsumoto M. Spinal Deformities Loss of Apical Vertebral Derotation 2 Years after Surgery in Adolescent Idiopathic Scoliosis Studied Using Computed Tomography. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Spine Surgery and Related Research; 2010 Apr 22-24; Kochi.
 12. Matsumoto M, Shiono Y, Takahashi Y, Watanabe K, Chiba K, Toyama Y. Sterility of posterior elements of spine in posterior correction surgery. 45th Annual Meeting & Combined Course; 2010 Sep 21-24; Kyoto.
 13. Watanabe K, Matsumoto M, Nakamura T, Toyama Y, Chiba K. Vertebral derotation can cause hypokyphosis-3D model analysis. 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society; 2010 Mar 6-9; New Orleans.
 14. Watanabe K, Matsumoto M, Nakamura T, Toyama Y, Chiba K. Vertebral derotation can cause hypokyphosis of thoracic spine. 17th International Meeting on Advanced Spine Techniques; 2010 Jul 21-24; Toronto.
 15. Watanabe K, Matsumoto M, Toyama Y, Chiba K. Correction loss of thoracic cage after posterior correction and fusion surgery for adolescent idiopathic scoliosis. E-poster. 17th International Meeting on Advanced Spine Techniques; 2010 Jul 21-24; Toronto.
 16. Matsumoto M, Shiono Y, Takahashi Y, Watanabe K, Chiba K, Toyama Y. Sterility of posterior elements of spine in posterior correction surgery. Scoliosis Research Society 45th Annual Meeting & Combined Course; 2010 Sep 21-24; Kyoto.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし