

喀血と気胸を繰り返した血管型 Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) の 1 例*

松尾沙緒里*^{1,2}・横田 雅史*¹・國井 英治*³・簗持 淳*⁴

要約 18歳, 男性. 右肺の緊張性血気胸で呼吸器科を受診した. その後も喀血や対側の気胸を繰り返した. 皮膚の菲薄化や透見される血管を認めたため皮膚科を受診した. Ehlers-Danlos 症候群を疑い, 身体所見で手指関節に限局した関節の過可動を認めた. 皮膚の過伸展は肘と膝関節伸側にわずかであった. 線維芽細胞の培養でⅢ型コラーゲンの産生が低下し, *COL3A1* の遺伝子解析で splice 変異を認めたため, 血管型 Ehlers-Danlos 症候群と診断した. 気胸に対する胸膜癒着術を行う予定であったが, 術前診断確定により大量出血などの手術による合併症を考え施行しなかった. 血管型 Ehlers-Danlos 症候群の身体所見は軽微であるが, 本症が疑われた場合には遺伝子解析を行い早期に診断をすることが必要であると考え.

キーワード Ehlers-Danlos 症候群, 血管型, Ⅲ型コラーゲン, *COL3A1*, 気胸

松尾沙緒里, 他: 臨皮 65: 403-406, 2011

はじめに

Ehlers-Danlos 症候群 (Ehlers-Danlos syndrome: EDS) は, 関節の可動性亢進, 皮膚の過伸展, 組織および血管の脆弱性を 3 主徴とする疾患である. EDS のなかでも血管型は関節の可動性亢進や皮膚の過伸展を認める部位が限局し, 可動性や伸展の程度が軽度であるため, 臨床症状からは診断は困難である. しかし, 組織および血管の脆弱性に起因する動脈破裂や解離, 消化管穿孔, 妊娠中の子宮破裂により, 突然死を起こしうするため¹⁾, 早期診断が重要である. 原因遺伝子としてⅢ型コラーゲンを構成する *COL3A1* 遺伝子

が同定されている²⁾. 今回われわれは喀血と気胸を生じ, 皮膚の菲薄化, 手関節の可動性亢進, 肘と膝関節伸側の皮膚過伸展を認め, 線維芽細胞のコラーゲン産生能の低下と *COL3A1* 遺伝子の変異を呈した血管型 EDS の 1 例を経験したので報告する.



症 例

患者: 18歳, 男性

初診: 2007年7月

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 幽門狭窄症

* A case of the vascular type Ehlers-Danlos syndrome with recurrent hemoptysis and pneumothorax

*¹ Saori MATSUO and Masashi YOKOTA: 岐阜県立多治見病院皮膚科 Division of Dermatology, Tajimi Hospital, Tajimi, Japan

*² Saori MATSUO: 成田記念病院皮膚科 Division of Dermatology, Narita Memorial Hospital, Toyohashi, Japan

*³ Eiji KUNII: 岐阜県立多治見病院呼吸器科 Division of Respiratory Medicine, Tajimi Hospital, Tajimi, Japan

*⁴ Atsushi HATAMOCHI: 獨協医科大学皮膚科学教室 Department of Dermatology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan

[論文責任者] 松尾 沙緒里: 成田記念病院皮膚科 (☎ 441-8021 愛知県豊橋市白河町 78)

[略語] EDS: Ehlers-Danlos syndrome

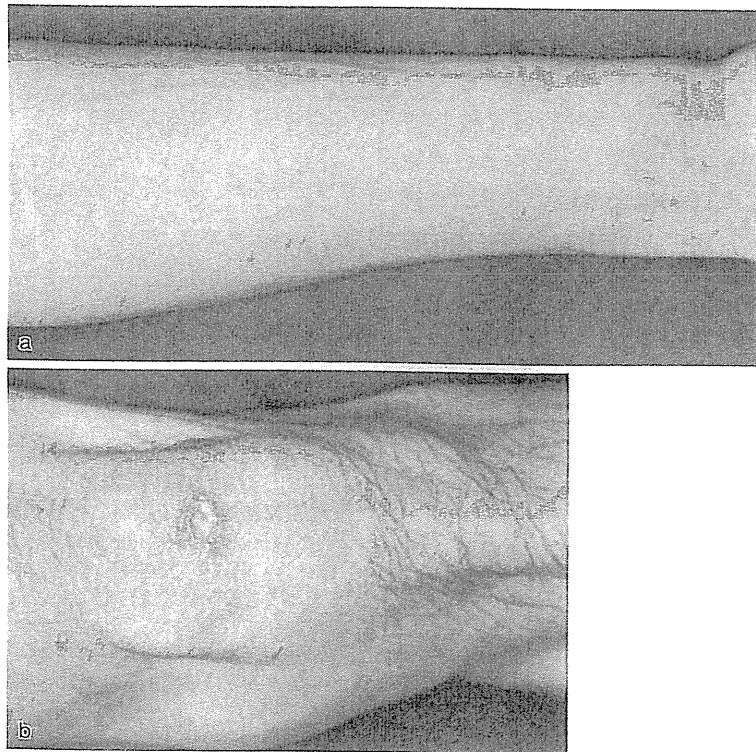


図1 臨床像

- a: 皮膚の菲薄化により前腕の血管が透見できる.
- b: 左膝蓋部の萎縮性瘢痕

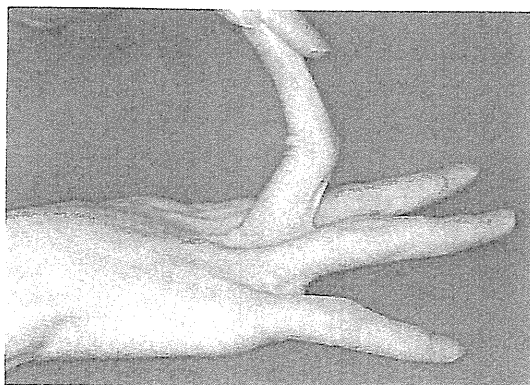


図2 手指関節に限局する関節の過可動

現病歴：2007年7月上旬より時々咯血があったため自宅で安静にしていた。胸痛，咯血，呼吸困難を主訴に岐阜県立多治見病院呼吸器科を受診した。胸部CTで右肺の緊張性血気胸を認めため胸腔ドレナージが行われた。症状は改善した

が，その後も咯血と左肺の気胸を繰り返し生じた。感染症，自己免疫疾患，悪性腫瘍，肺分画症やサルコイドーシスなどが疑われ精査を行ったがそれらの所見は認めなかった。前腕などに皮膚の菲薄化や透見される血管を認めたため皮膚科を受診した。

現 症：身長 171 cm，体重 49 kg。手背，前腕，前胸部，背部に皮膚の菲薄化を認め，同部の血管が透見された(図 1a)。左膝蓋部に萎縮性瘢痕を認めた(図 1b)。関節の過可動は手指関節に限局しており，大関節の可動性は亢進していなかった(図 2)。また，肘と膝関節伸側に皮膚の過伸展をわずかに認めた。

病理組織学的所見：前胸部皮膚より生検を施行した。HE染色では異常を認めなかったが，Elastica-Masson染色では真皮中層で弾性線維が束状になっていた。なお，電顕所見では異常を認めなかった。

コラーゲン産生能および型分析：前胸部生検部位より採取した線維芽細胞を用いてコラーゲン産生能の解析を行った。培養上清中のⅢ型コラーゲン $\alpha 1(\text{III})$ 鎖蛋白の産生は正常対照に比較して12.8%と減少していた。Ⅰ型コラーゲン蛋白の産生量は $\alpha 1(\text{I})$ 鎖, $\alpha 2(\text{I})$ 鎖ともに正常対照と同程度であった(図3)。

遺伝子解析：COL3A1 の genomic DNA で31889番目の塩基 T が C に変異していた(図4)。この部位は intron43 の donor splice site +2 にあたり、GTATAA→GCATAA のヘテロ接合変異となっていた。そのため、cDNA で exon43 の部分が解読困難となり、exon43 の exon skip であることが判明した。なお、両親の遺伝子解析も行ったが、genomic DNA に同じ変異はなくこの症例は *de novo* と考えられた。

■ ■ ■
考 按

自験例では皮膚菲薄化から結合組織疾患を考え EDS の可能性を考えた。自験例で認められた前腕での皮膚菲薄化による血管の透見はルート確保に適さないような細い血管であり、一般的にみられる痩せ型男性の前腕での血管の透見とは異なっていた。前胸部や背部ではステロイド外用剤を長期間外用した高齢者の皮膚にみられるような毛細血管拡張を認めた。また、自験例においてパンチ

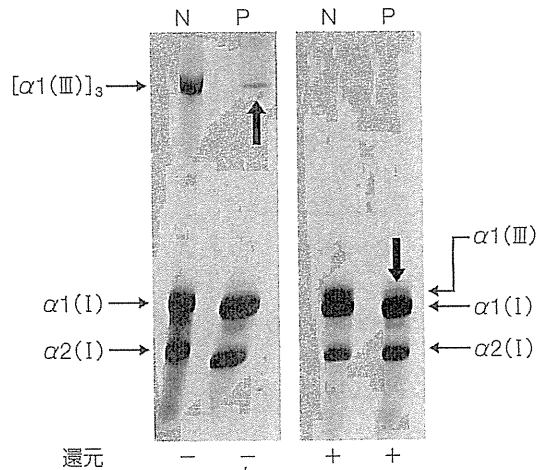


図3 線維芽細胞のコラーゲン産生能
患者由来線維芽細胞では、培養上清中のⅢ型コラーゲン $\alpha 1(\text{III})$ 鎖蛋白の産生が正常対照に比較して減少している(減少している部位を矢印で示す)。Ⅰ型コラーゲン $\alpha 1(\text{I})$ 鎖, $\alpha 2(\text{I})$ 鎖は正常対照と同程度合成されている。(P:患者, N:正常対照。左2レーンは非還元状態, 右2レーンは還元状態での泳動)

生検を施行した際に、周囲から切り離された皮膚がすぐに収縮し、生検切片を見失いそうになったが、このことも皮膚菲薄化によるものと考えた。皮膚の過伸展は肘と膝関節伸側に限局し、過伸展の程度もわずかであり、また、関節の過可動は大関節には認めず手指関節の小関節に限局していた

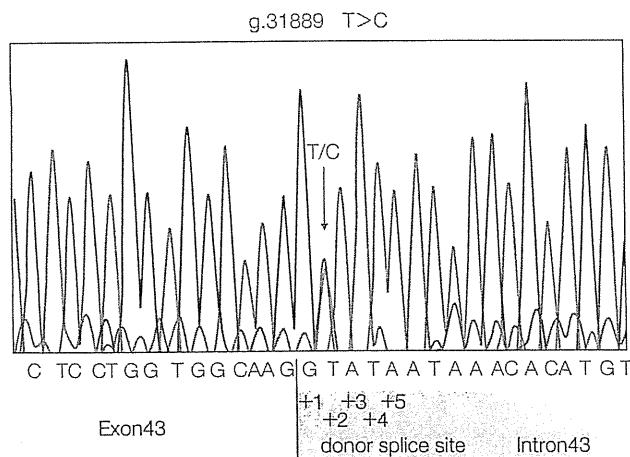


図4 COL3A1 genomic DNA の sequence
31889番目の塩基 T が C に変異している。

ことから、EDSを疑わなければこれらの所見を得ることは容易ではなかった。EDSは冒頭で述べた3主徴のほかに創傷治癒異常を伴う。自験例でみられたような萎縮性瘢痕も特徴の1つである¹⁾。また、自験例では皮膚生検時にできたトレパンの3mm開放創の痂皮化には2週間を要した。これらの創傷治癒異常も注意しなければ見逃されやすい。

血管型EDSの原因遺伝子としてCOL3A1遺伝子が同定されている。この遺伝子の変異によりⅢ型コラーゲンの産生が減少し、血管などの組織脆弱性が引き起こされる²⁾。常染色体優性遺伝形式で遺伝するが、約50%の患者は新生突然変異による孤発例であり、自験例でも両親には遺伝子変異を認めず孤発例であった。自験例は緊張性血気胸で発症したが、これは血管組織の脆弱性に起因すると考えられた。また、患者の母親の話では、幼少時より鼻出血を度々繰り返し、軽微な外傷により紫斑が生じやすかったとのことである。さらに、患者本人も高校で体育会系の部活に所属していたが、同じ部活の友人と比べて紫斑ができやすいことを自覚していた。これらの事実も血管組織の脆弱性を示唆すると考えられる。

繰り返し生じた気胸に対して胸膜癒着術を行うことを考えたが、術前にⅢ型コラーゲン産生低下

と遺伝子解析により血管型EDSと診断できたため胸膜癒着術は行わず、血管組織の脆弱性による大出血などの手術による合併症を回避することができたと思われる。同様の理由で肺病変を精査するための胸腔鏡下肺生検も行わなかった。なお、定期的に動脈のスクリーニングを行う有用性は、造影剤の投与による圧力により動脈瘤、血管破裂や解離を起こす危険があることから不確定である。血管型EDSには有効な治療法は存在しないが、動脈破裂や解離、消化管穿孔、妊娠中の子宮破裂などの血管型EDSの致死的な合併症を予防するために激しいスポーツや力仕事を避けることが重要であると考えられている³⁾。血管EDSの早期診断は、手術や検査による合併症を予め防ぎ、また、日常生活を通して致死的な合併症を回避できるため重要であると考えられる。

本症例は日本皮膚科学会第248回東海地方会(2009年6月14日)で報告した。

文 献

- 1) 清水 宏: あたらしい皮膚科学, 中山書店, p302, 2005
- 2) Watanabe A, et al: Circ J 71:261, 2007
- 3) 菟川由紀子, 他: 臨皮 57:237, 2003

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

医療現場の暴力と攻撃性に向き合う 考え方から対処まで

Violence and Aggression in the Workplace
A Practical Guide for All Healthcare Staff

著 Paul Linsley
監訳 池田明子・出口禎子

● A5 頁256 2010年
定価2,730円(本体2,600円+税5%)
[ISBN978-4-260-00811-2]

これまでほとんど正面から語られてこなかった暴力の問題。本書では、暴力や攻撃性に関する理論的な説明をもとに、対策のための具体的なポイントを幅広く紹介する。暴力問題に関連する理論や定義に加え、病院内でのマネジメント上の注意点や、いち早く対策が進んだ英国での取り組みなども紹介。「どう取り組んだらいいのか?」を知るために最適な1冊。

