

Ehlers-Danlos 症候群とCCF

Carotid cavernous fistula and Ehlers-Danlos syndrome

浅井克則

大阪大学 脳神経外科

Katsunori Asai

Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

Keywords: carotid cavernous fistula (CCF), Ehlers-Danlos syndrome (EDS)

参考HP : GeneReviews Japan (<http://grj.umin.jp/>)

GeneTests Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2012. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed [date of access].

はじめに

Ehlers-Danlos症候群 (EDS) は、皮膚・関節の過伸展性、各種組織の脆弱性を特徴とする先天性疾患の総称であり、以前はI~XI型までに分類されていたが、1997年にVillefrancheでEhlers-Danlos Foundation (米国) とEhlers-Danlos Support Group (英国) の後援で行われたカンファレンスにおいて、6つの主病型に分類された⁶⁾。その後も6病型に分類されない新たな病型の発見や責任遺伝子の発見が相次いでいる¹⁹⁾ (表1)。他の病型でも血管の脆弱性を伴うものは存在するが、本項では内頸動脈海綿静脈洞瘻 (CCF) を合併し脳血管内治療医が遭遇する可能性の高い血管型EDSについて論ずる。

血管型EDS

表1 Ehlers-Danlos 症候群の分類

	頻度/患者数	遺伝形式	原因遺伝子
大病型			
古典型 (Classical type)	1/20,000	AD	<i>COL5A1, COL5A2</i>
関節型 (Hypermobility type)	1/5,000~20,000	AD	大多数は不明 少数例で <i>TNXB</i>
血管型 (Vascular type)	1/50,000~250,000	AD	<i>COL3A1</i>
後側彎型 (Kyphoscoliosis type)	1/100,000	AR	<i>PLOD</i>
多発関節弛緩型 (Arthrochalasia type)	約30人	AD	<i>COL1A1*, COL1A2*</i>
皮膚脆弱型 (Dermatosparaxis type)	8人	AR	<i>ADAMTS-2</i>
その他の病型			
Brittle cornea syndrome	11人	AR	<i>ZNF469</i>
EDS-like syndrome due to tenascin-XB deficiency	10人	AR	<i>TNXB</i>
Progeroid form	3人	AR	<i>B4GALT7</i>
Cardiac valvular form	4人	AR	<i>COL1A2</i>
EDS-like spondylocheirodysplasia	8人	AR	<i>SLC39A13</i>
D4ST-1-deficient EDS	22人	AR	<i>CHST14</i>

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝

COL5A1: V型プロコラーゲン $\alpha 1$ 鎖遺伝子, *COL5A2*: V型プロコラーゲン $\alpha 2$ 鎖遺伝子, *TNXB*: テナシンX 遺伝子

PLOD: リジルヒドロキシラーゼ遺伝子, *: スプライス異常によるエクソン6のスキップ

ADAMTS-2: プロコラーゲン I N-プロテイナーゼ遺伝子

ZNF469: コラーゲン生合成・組織化に関わる転写因子の遺伝子

B4GALT7: $\beta 4$ ガラクトース転移酵素-7 (GalT- I) 遺伝子

SLC39A13: 亜鉛トランスポーター機能を持つタンパクの遺伝子

CHST14: デルマタン4-O-硫酸基転移酵素 (D4ST-1) 遺伝子

血管型EDSはEDS type IVとしても知られ、薄く透けて見える皮膚、易出血性、特徴的な顔貌、動脈・腸管・子宮の脆弱性を特徴とする稀な全身結合組織疾患である⁵⁾¹²⁾¹³⁾。診断基準を表2に示す⁶⁾。大項目のいずれか2つを満たす場合は血管型EDSが強く疑われ、確定診断のための生化学的検査が強く勧められる。1つまたはそれ以上の小項目を満たす場合は、血管型EDSの診断を支持するが、確定診断には不十分である。血管破裂や解離（胸腹部 50%、頭頸部 25%、四肢25%）、消化管穿孔、臓器破裂、妊娠による子宮破裂を発症し25%は20歳までに、80%は40歳までに何らかの重大な医学的問題を経験するとされており、死亡年齢の中央値は48歳である¹²⁾。古典型EDS でみられる皮膚の過伸展や関節の過可動性はあっても軽度である²⁾⁵⁾¹²⁾。血管壁・消化管・子宮を構成するⅢ型プロコラーゲンをコードするCOL3A1遺伝子に遺伝子異常が認められ、常染色体優性遺伝形式をとるが約50%は新生突然変異によるとされており、家族歴がなくても血管型EDSの合併は否定できないため留意が必要である⁵⁾。

表2：血管型EDSの診断基準

大項目

動脈破裂、消化管破裂、妊娠中の子宮破裂

EDS血管型の家族歴

小項目

薄く透けて見える皮膚、

易出血性、特徴的顔貌（薄い口唇や人中、小さい顎、細い鼻、大きな眼）

末端早老症、小関節の可動性過剰、腱や筋肉の断裂

早い年代で発症する静脈瘤

内頸動脈海綿静脈洞瘻

気胸、血気胸

慢性的な関節垂脱臼または脱臼、先天性股関節脱臼

内反足

歯肉後退

血管型EDSとCCF

頭頸部病変としてはCCFが最多であるが⁵⁾¹²⁾、血管型EDS 419例の検討でもCCFを認めたものは10例（2.4%）に過ぎない¹²⁾。ただしHelbachらは外傷性を含む直接型CCF 212例のうち4例で血管型EDSを合併していたと報告しており、特発性の直接型CCFは稀であるため比較的若年で外傷の既往のない直接型CCFでは結合組織疾患を強く疑うべきだとしている⁶⁾。

Remote Vascular Catastrophes

血管型EDSは動脈壁の脆弱性から特にカテーテル挿入部位で動脈破裂や解離を起こす可能性があるため血管造影は勧められない⁷⁾。脳血管造影単独でもmorbidity 36%、mortality 12%と報告されている¹⁴⁾。血管内治療においては穿刺部の合併症以外にも、治療後数日経ってから治療との直接的な因果関係が不明な血管性合併症を併発し、Horowitzらは血管内治療3日後・21日後に起こった原因不明の脾動脈破裂・心破裂を報告し「Remote Vascular Catastrophes」と表現している⁸⁾。

血管型EDSに合併したCCFに対する治療戦略

脳血管以外の血管病変に対する外科的治療においては臓器虚血のリスクが低いのであればシンプルな血管の遮断が推奨されており⁵⁾¹¹⁾、Mitsunashiらは直達術による頭蓋外でのICA ligationで良好な転機を得た1例を報告している¹⁰⁾が虚血耐性検索のBOTはリスクを伴う。血管内治療においては1990年以前にはdetachable balloonが主に用いられmortalityは17-58%と報告されており転機は不良であった⁶⁾¹⁴⁾。2000年にKannerらが経静脈的コイル塞栓術で良好な転機を得た1例を報告し⁹⁾、以後は同様の方法での報告も多いが原因不明の腹腔内出血や脳内出血による死亡も報告されている⁴⁾¹⁵⁾。Overmeireらは動脈側の造影用カテーテルさえ留置しない「pure transvenous approach」を報告したが、患者は術後10日目に原因不明の腹腔内出血で死亡しており¹⁶⁾、鼠径から頸動脈までにカテーテルを通すこと自体がリスクなのかも知れない。直視下で止血し穿刺部のトラブルを減らすために直接穿刺も試みられており、Hollandsらは頸動脈・頸静脈のそれぞれの直接穿刺による経動脈的・経静脈的コイル塞栓術の併用⁷⁾をTanakらは上眼静脈の直接穿刺を報告し¹⁸⁾、いずれも転機は良好であった。直達術の合併症を減らすには術前に血管型EDSであることに気付き血管を愛護的に扱うことが肝要とされており¹¹⁾、脳血管内治療においても同様で術前に血管型EDSであることに気付き、血管を愛護的に扱うことで合併症を減らせる可能性があり、治療後も「Remote Vascular Catastrophes」を来す可能性を念頭に綿密な経過観察を行うことが最も重要である。

参考文献)

- 1) WI Schievink, VV Michels, DG Piepgras: Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. Stroke 25:889-903, 1994.
- 2) 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. 342:673-80, 2000.
- 3) Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, et al: Treatment of carotid-cavernous fistulas associated with Ehlers-Danlos syndrome. Neurosurgery 26:1021-7, 1990.
- 4) Schievink WI, Piepgras DG, Earnest F 4th, et al: Spontaneous carotid-cavernous fistulae in Ehlers-Danlos syndrome Type IV. Case report. J Neurosurg.74:991-8, 1991.
- 5) Watanabe A, Shimada T: Vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. J Nippon Med Sch 75:254-61, 2008.
- 6) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al: Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet 77:31-7, 1998.
- 7) Germain DP: Ehlers-Danlos syndrome type IV. Orphanet J Rare Dis 2:32, 2007.
- 8) Horowitz MB, Purdy PD, Valentine RJ, et al: Remote vascular catastrophes after neurovascular interventional therapy for type 4 Ehlers-Danlos Syndrome. Am J Neuroradiol 21: 974-6, 2000.
- 9) Kanner, A. A. et al. Treatment of spontaneous carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos syndrome by transvenous occlusion with Guglielmi detachable coils. Case report and review of the literature. J Neurosurg 93:689-92, 2000.
- 10) Hollands JK, et al. Treatment of direct carotid-cavernous fistula in a patient with type 4 Ehlers-Danlos syndrome: a novel approach. Neuroradiology 48: 481-94, 2006.
- 11) Usinskiene J, et al. Fetal peritoneal bleeding following embolization of a carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos syndrome type 4. Cardio Vascular and Interventional Radiology 29: 1104-6, 2006.
- 12) Overmeire OV, et al. Carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos syndrome by pure transvenous approach. Interventional Neuroradiology 12: 45-51, 2006.

- 13) Desal HA, et al. Ehlers-Danlos syndrome type 4 and recurrent carotid-cavernous fistula: review of literature, endovascular approach, technique and difficulties. *Neuroradiology* 47: 300-4, 2005
- 14) Chuman H, et al. Spontaneous direct carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos syndrome type 4: two reports and a review of the literature. *J Neuro-Ophthalmol* 22: 75-81, 2002.
- 15) Barabas AP: Ehlers-Danlos syndrome type IV. Letter to the editor. *N Engl J Med.* 343:366-68, 2000.
- 16) Mitsuhashi, T.Miyajima, M.Saitoh, R.et al: Spontaneous carotid-cavernous fistula in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 44:548-53, 2004
- 17) Oderich GS,Panneton, JM.Bower,TC et al: The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg.* 42:98-106, 2005
- 18) Tanaka T, Hayakawa M, Sadato A, et al. Transvenous embolization for carotid-cavernous fistula in a patient with vascular type of Ehlers-Danlos syndrome--direct superior ophthalmic vein approach: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54:155-160, 2014
- 19) KOSHO T. Discovery and Delineation of a New Type of Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Dermatan 4-O-sulfotransferase Deficiency. *The Shinshu Medical Journal* 59:305-319, 2011