

Marfan 症候群の一部検例

奈良県立医科大学法医学教室

平野 佳成, 河原 信吾, 石谷 昭子
伊藤 信彰, 森村 佳史, 東 裕子, 廣田 忠臣

AN AUTOPSY CASE OF MARFAN'S SYNDROME

YOSHINARI HIRANO, SHINGO KAWAHARA, AKIKO ISHITANI,
NOBUAKI ITO, YOSHIFUMI MORIMURA, YUKO AZUMA and TADAOMI HIROTA

Department of Legal Medicine, Nara Medical University

Received November 30, 1993

Abstract: A 28-year-old man who had been in apparently good health and had no diagnosed disease was found dead at work. Autopsy was carried out and showed that he was tall(183 cm in height)and lean with arachnodactyly, suspected to suffer from Marfan's syndrome, and revealed dissection involving ascending arch and descending portions of the aorta with rupture into the pericardiac sac. Microscopic examination of the wall of the aortic aneurysm disclosed fragmentation and focal loss of elastic fibers and existence of cystic medial necrosis in the media. Investigation of his family suggested that the disease has been dominantly inherited in his family. From these observations, the cause of death was supposed to be dissecting aneurysm with rupture into the pericardiac sac because of congenital Marfan's syndrome. Immunohistochemical localization of type I, III, IV collagen in the aorta demonstrated no significant difference in distribution between normal and diseased tissues of the present case.

Index Terms

sudden death, Marfan's syndrome, collagen, dissecting aneurysm, histochemistry

緒 言

法医学領域, 主として行政解剖においては検屍段階において死因不詳とされた急性死例の死因究明を求められる。これらの中には未診断のまま放置された疾患を有しているものも多く, それらの診断, 治療が適切に行なわれていれば, その死亡を避け得た可能性もあった事例もみうけられる。今回, 我々は生前未診断であった Marfan 症候群の一部検例を経験し, その病因, 本態について若干の検討と考察を加えたので報告する。

症 例

1. 事例の概要

症例は 28 歳男性, 金属加工会社勤務の作業員。勤務先

工場において日常使用していたエレベーターが故障していたために箱に入った重さ約 50 kg の金属製機械部品を階段で運び上げる作業に一人で従事していたが, 階段を上った所の床に倒れて死亡しているのを発見された。死因不詳のため家族の希望により行政解剖を行なうこととなった。会社における健康診断においては, 視力の精密検査が必要とされた以外の特記すべき既往症はなかった。

2. 主要解剖所見

1) 外表所見: 身長 183 cm, 体重 66 kg で長身瘦軀, 細長い四肢, くも状指趾(Plate 1)を認め, 頭頂より恥骨結合上端まで(Upper Segment)88 cm, 恥骨結合上端より足底まで(Lower Segment)95 cm で, US, LS 比は 0.93 となり, 1 未満であった。手の全長は 20.5 cm, 足

底の全長は28 cmで、これらはそれぞれ身長²⁾の11.2%と15.3%にあたる。眼結膜には軽度の鬱血が見られ、少数の溢血点が存在していた。尚、青色強膜は認められなかった。その他、下肢に擦過傷がある以外、特記すべき損傷は認めなかった。

2) 内景所見：心嚢内に軟凝血塊を含む血液が約925 ml貯溜し(Plate 2)、心臓は本尻手拳の約1.5倍大、重さ450.gで左心室の拡大があり、大動脈起始部の幅は17.6 cmと大動脈弁輪の拡張を認め、大動脈は起始部より上行大動脈に向かって最大直径約6 cmの洋梨様拡張を呈している、その壁面に約1.8×0.3 cm大の破裂孔が存在した(Plate 3)。その他の臓器では、腎盂粘膜に溢血点が多数存在し、各臓器に軽度鬱血傾向が認められる以外、特変を認めなかった。

3) 組織学的所見：剖検時採取した大動脈を10%ホルマリンで固定し、式の如くパラフィン切片を作製し、H. E. 染色およびElastica-Van Gieson 染色を行い検鏡した。大動脈拡張部および起始部において、主として血管中膜で弾性線維の消失、著明な囊胞状壊死変性と中膜最内層もしくは中膜、内膜間に解離が認められた(Plate 4)。大動脈非拡張部では中膜、内膜の一部に軽度の解離を認めた部分があった。

4) 免疫組織化学所見：本症例の大動脈、ならびに正常対照として腹部外傷により死亡した著患を認めない同年代男性より得た大動脈の一部より上記と同様の方法でパラフィン切片を作製し、0.3%過酸化水素メタノールで内因性パーオキシダーゼをブロックした後、Bedossaら³⁾の方法に従いトリプシン前処理を施行し、抗ヒトType I, III, IVコラーゲン家兎血清(CHEMICON INTERNATIONAL社製)をそれぞれ200倍、200倍、400倍に希釈したものを第一抗体として37°Cで60分間インキュベートした。その後はヒストファイブ SAB-PO (R)キット(ニチレイ社製)を使用して、ABC法を施行し、各コラーゲンの局在を検索した。

本症例ならびに正常対照の大動脈では、いずれもType Iコラーゲンは外膜に強く、中膜にやや弱く、更に内膜の一部にもごく弱い染色性を示し、Type IIIコラーゲンは外、中膜に同程度の染色性を示し、Type IVコラーゲンは内膜の基底層に明確な反応性を有するとともに中膜全般にわたって軽度の染色性を示した。

考 察

1896年Marfan²⁾によって最初に報告されたMarfan症候群は主として眼系、骨格系、心血管系に奇形と機能障害を生じる結合織の先天異常によって発生する遺伝疾

患である。本症は大部分が常染色体優性遺伝を示し、発生頻度は人口10万人に対し4~6人であるといわれている³⁾。我国では最大で356例の臨床報告の集積がある⁴⁾ものの、詳細な発生頻度の検討はなされていない。

Pyeritzら³⁾によるとMarfan症候群の臨床診断に際しては、1)体型、2)水晶体偏位、3)心血管系異常、4)家族歴の4つの項目のうち2つ以上を満たすことが必要とされている。本症例について各項目ごとに検証すると、

1) 骨格系症状：本症例では細長い四肢、くも状指趾を認めた。体格計測値については、US/LSが1未満、手の全長、足底全長がそれぞれ身長²⁾の11%、15%以上が有意とされるが⁴⁾、本症例ではそれぞれ0.93、11.2%、15.3%と明らかに有意な所見が得られた。

2) 眼症状：明らかな水晶体の脱臼や青色強膜は認められなかったが、生前に視力の異常が指摘されており、眼症状の存在した可能性がある。

3) 心血管系異常：解離性大動脈瘤および大動脈弁輪の拡張(annulo-aortic ectasia)を認めた。解離性大動脈瘤は、大動脈中膜に組織の解離をきたしその部分に血液が流入したもので、高血圧症や動脈硬化症に合併するほかに外傷、梅毒、Marfan症候群でもみられるとされている⁴⁾。本症例では外傷や高血圧症の既往および組織学的に動脈硬化症を思わせる所見は認められず、梅毒例にみられるとされる大動脈内面のちりめん皸や炎症所見もみられなかったが、Marfan症候群に出現することが多い中膜の囊胞状壊死変性と弾性線維の消失、減少を認めたことより、本症例の解離性大動脈瘤はMarfan症候群に起因する病的変化と考えた。大動脈弁閉鎖不全、三尖弁閉鎖不全等の弁膜異常については、機能的な側面が大きく死体検査上では明らかにし得なかった。

4) 遺伝性：本症例の遺族に解剖検査結果の説明を行なった際、本症例の妹が178 cmと長身でMarfan症候群を強く疑わせる体格と強度の近視を認めたため、奈良県立医科大学第3外科に精査を依頼したところ、大動脈弁輪の拡張が認められ、Marfan症候群と診断された。更に、家族歴を聴取したところ、本症例の父親は、両者と非常に似かよった長身瘦軀の体格を有し、37歳で胸痛を訴えて、突然死していることも判明した。これらにもとづいて本症例の家系図(Fig. 1)を作製すると、本症例の家系には常染色体優性遺伝にもとづくMarfan症候群の集積があるものと思われた。

以上より本症例はMarfan症候群の診断基準の内、少なくとも3項目を満たしていることより、Marfan症候群に罹患していたことが明らかとなった。

Murdochら⁵⁾は、本症罹患者の死亡平均年齢は32.0±

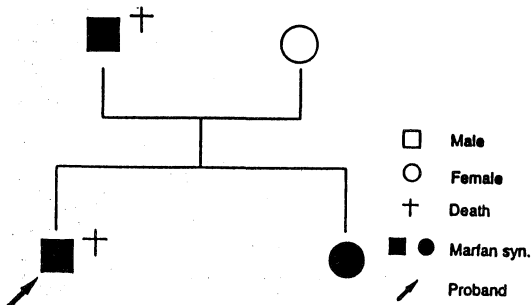


Fig. 1. Pedigree chart.

16.4歳であり、死亡原因の判明している例の92%は心血管病変が関与していたと報告している。わが国の剖検例では心血管病変は本症の95%に合併し、そのうち大動脈弁閉鎖不全が最も多く59%、ついで解離性大動脈瘤54%、僧帽弁閉鎖不全25%となっていて⁴⁾、死因の主体は心血管病変である。本症例においてもMarfan症候群の解離性大動脈瘤破裂による心臓タンポナーデが死因であった。法医学領域においては、その死亡の種類が病死であるのか外因によるものかという死亡の種類判断が大きな問題となる。若杉・増井⁹⁾は墜落事故に遭遇し、31日後に死亡した未診断の本症患者の30歳女性を剖検し、解離性大動脈瘤破裂を死因であるとし、墜落の状況、受傷損傷、解離性大動脈瘤の発症時期等より、この症例を病死ではなく外因死であるとしている。本症例では、死亡時一人で作業していたことやその作業の内容、解離性大動脈瘤を惹起するような損傷を認めなかったこと等の状況を慎重に考慮した結果、我々は、死亡の種類を病死であると判断した。

Marfan症候群は不全型も多く存在し、重篤な症状が発現しない場合には、本例のように未診断のまま放置されているケースも数多くあると考えられる。今回の事例においても、本症例の解剖をきっかけに、妹が同症候群の診断を受けて、現在、定期的な経過観察が行なわれている。この点においても、今回の解剖が有意義であったと考えている。今後、このようなケースにおいては家族歴の詳細な聴取を含めた慎重な対応が望まれる。

Marfan症候群の病因、本態については、弾性線維、コラーゲン、エラスチンの異常等様々な説が提唱されてきた⁷⁾。Byersら⁸⁾は本症のコラーゲンにおいてプロ $\alpha_2(I)$ 鎖が正常より長くなっていることを明らかにしていることから、今回我々は、本症例の大動脈のコラーゲンの分布について免疫組織化学的な検討を試みた。正常大動脈は主に、外、中膜はType I、IIIコラーゲンから、内膜はType III、IVコラーゲンからなるといわれている⁹⁾。検討

Table 1. The criteria for diagnosis of Marfan syndrome and those diagnosed to be applicable (+) to the proband and his father and sister. For diagnosis of Marfan syndrome, at least two of these criteria should be diagnosed to be applicable to patients.

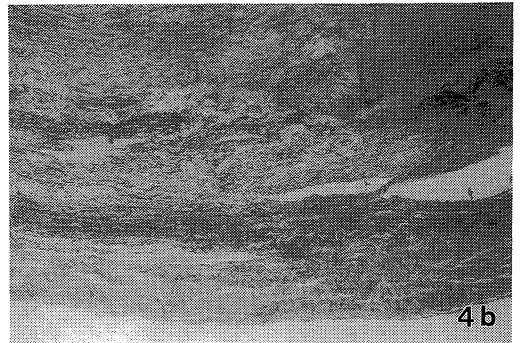
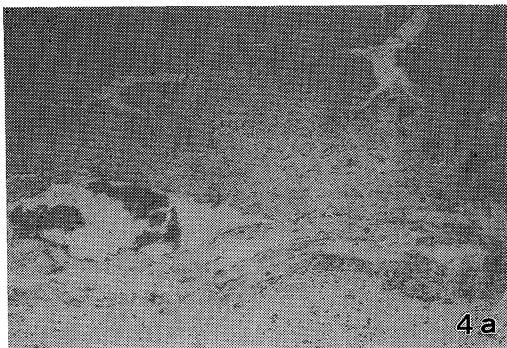
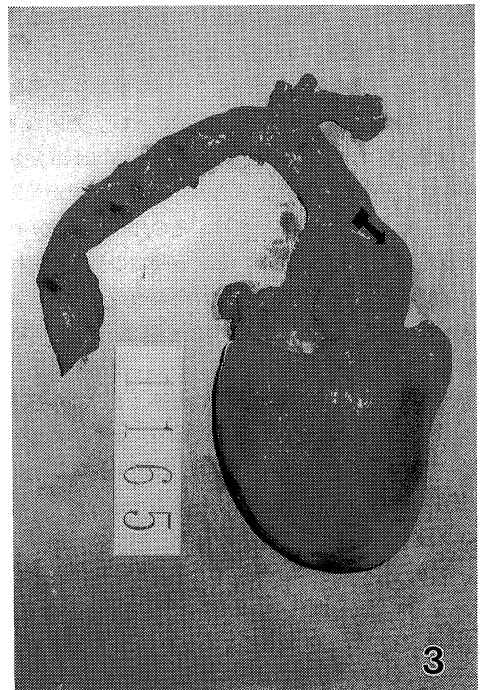
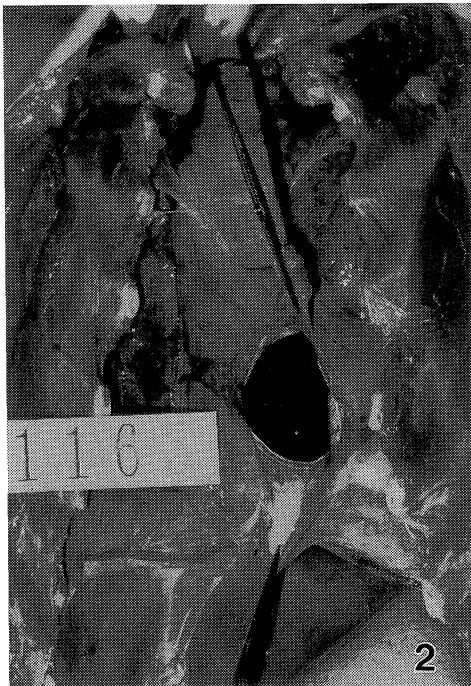
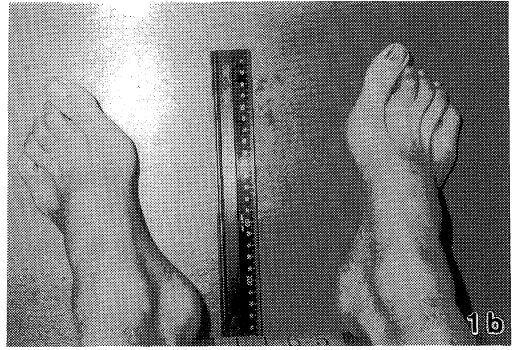
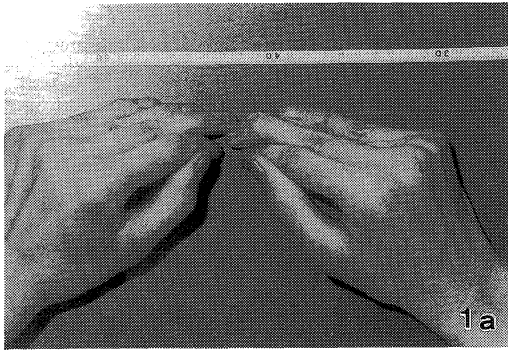
	proband	father	sister
1) Musculoskeletal :			
Arachnodactyly	(+)	(+)	(+)
Pectus deformity	(-)		(+)
US/LS<1	(+)		
Hand length/Height>0.11	(+)		
Feet length/Height>0.15	(+)		
2) Ocular :			
Ectopia lentis, Blue sclera	(?)	(?)	(?)
Myopia, Cataract,	(+)		(+)
Retinal detachment			
3) Cardiovascular :			
Dissect aneurysm	(+)	(?)	(+)
Aortic or Mitral regurgitation	(?)		
4) Family history :			
Autosomal dominant inheritance	(+)	(+)	(+)

の結果、大動脈壁の各コラーゲンは実際には非常に入り組んだ構造を取って存在していることがわかったが、本例の大動脈における各コラーゲンの分布は正常対照と比較して明らかな異常は認められなかった。更に特異性の高いモノクローナル抗体を活用すれば、両者間になんらかの差異を検出し得る可能性も考えられ、今後の検討が必要である。

また近年、Hollisterら¹⁰⁾によって弾性線維の構成要素であるフィブリリンの異常が示唆されるようになり、1991年Dietzら¹¹⁾により数名のMarfan症候群患者からクローニングされたフィブリリンの遺伝子(FBN1)の点突然変異が発見されたことからFBN1がMarfan症候群の病因遺伝子であると推定されている。近い将来、この点についても免疫組織化学的検討が可能になると思われる。

結 語

今回我々は、生前に症状が乏しく、疾病を指摘されていなかった若年者の突然死例の剖検を行い、解剖所見、家族歴の聴取より、本症例がMarfan症候群に罹患していたことを明らかにした。更に、死亡時の状況等を考慮した結果、本症例の死因はMarfan症候群の解離性大動脈瘤破裂による心臓タンポナーデであって病死であると



判断した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、我々の診察依頼を御快諾くださり、御教示賜りました第3外科学教室北村惣一郎教授ならびに病理診断にあたり御指導賜りました第2病理学教室日浅義雄教授に感謝いたします。

文 献

- 1) **Bedossa, P., Bacci, J., Lemaigre, G. and Martin, E.** : Effects of fixation and processing on the immunohistochemical visualization of type-I, -III and -IV collagen in paraffin-embedded liver tissue. *Histochemistry* **88** : 85-89, 1987.
- 2) **Marfan, A. B.** : Un cas de defoemation congenitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris* **13** : 220, 1896.
- 3) **Pyeritz, R. E. and McKusick, V. A.** : The Marfan's Syndrome; Diagnosis and Management. *New Engl. J. Med.* **300** : 772-777, 1979.
- 4) **上田英雄, 武内重五郎** 総編集 : 内科学. 第4版, 朝倉書店, 東京, p330-332, 1989.
- 5) **Murdoch, J. L., Walker, B. A., Halpern, B. L., Kuzuma, J. W. and Mckusick, V. A.** : Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *New Engl. J. Med.* **286** : 804-808, 1972.
- 6) **若杉長英, 増井美保** : Marfan 症候群に併発した外傷性解離性大動脈瘤; 1 剖検例. *日本法医学雑誌* **41** : 365-368, 1987.
- 7) **山村雄一, 吉利 和監修** : 最新内科学体系. 中山書店, 東京, vol. **36**, p271-277, 1993.
- 8) **Byers, P. H., Siegel, R. C., Peterson, K. E., Rowe, D. W., Holbrook, K. A., Smith, L. T., Chang, Y-H and Fu, J. C. C.** : Marfan syndrome; Abnormal $\alpha 2$ chain in type I collagen. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **78** : 7745-7749, 1981.
- 9) **永井 裕** : 血管壁のコラーゲン分子種. *結合組織* **15** : 71, 1983.
- 10) **Hollister, D. E. and Godfrey, M.** : Immunohistological abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *New Engl. J. Med.* **323** : 152-159, 1990.
- 11) **Dietz, H. C. and Cutting, G. R.** : Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* **352** : 337-339, 1991.

Explanation of plates

Plate 1a. Arachnodactyly (hands).

Plate 1b. Arachnodactyly (feet).

Plate 2. Cardiac tamponade.

Plate 3. Aortic enlargement and rupture hole (black arrow).

Plate 4a. Cystic medial necrosis and portion of aortic media. (H. E. stain×100)

Plate 4b. Disturbance of fibrous structure and loss of elastic fibers. (Elastica-Van Gieson stain×100)