

症例報告

頸部血管の異常蛇行と脳皮質下出血を示した Marfan 症候群：

FBN1 遺伝子イントロン変異をみとめた症例

音成秀一郎¹⁾ 竹島 慎一¹⁾ 姫野 隆洋¹⁾ 吉本 武史¹⁾
高松 和弘¹⁾ 森崎 裕子²⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は 39 歳男性である。Marfan 症候群と診断され、22 歳で大動脈拡張と心臓弁の手術後、ワルファリン内服中に、左前頭葉皮質下出血で入院した。頭部画像検査で、皮質下出血の原因となる異常血管はみとめず、多発微小出血および異常に蛇行した頸部血管をみとめた。遺伝子解析ではフィブリリン 1 (*FBN1*) 遺伝子解析で第 29 イントロン部 -3 位に 1 塩基置換変異をみとめた。同変異は両親にはみとめず、Marfan 症候群の身体所見のある患者の次男と三男では検出され、スプライス異常をおこす病原性を示す新規突然 (*de novo*) 変異と考えられた。異常蛇行した頸部血管を呈しイントロン部変異を示した Marfan 症候群を報告する。

(臨床神経 2014;54:897-902)

Key words：Marfan 症候群，頸部血管異常蛇行，*FBN1* 遺伝子，イントロン部変異，スプライス異常

はじめに

症 例

Marfan 症候群 (Marfan syndrome; MFS) は常染色体優性遺伝の先天異常疾患で筋骨格系，眼球，心血管系など結合組織の障害をひきおこし，皮膚，肺，血管，角膜，毛様小体，硬膜など広範な病変が生じる^{1)~4)}。1991 年に，15 番染色体上の細胞間接着因子であるフィブリリン (fibrillin, *FBN1*) 遺伝子の変異が，本症の原因として同定され⁵⁾，この蛋白異常により組織の脆弱性が生じて障害がおこると考えられている⁶⁾⁷⁾。その後，3 番染色体上のトランスフォーミング増殖因子 $\beta 2$ 型受容体遺伝子 (*TGF β R2*) と，9 番染色体上の *TGF β R1* 遺伝子の変異により，MFS と同様の臨床症状がおこることが判明し，この疾患は Loeyz-Dietz 症候群 (Loeyz-Dietz syndrome; LDS) と命名されている^{8)~11)}。両疾患の病態には，共に TGF- β のシグナルの亢進が関連すると考えられている^{11)~13)}。MFS における脳血管障害は，頸動脈や椎骨動脈の動脈瘤や解離，心弁膜症や大動脈病変にともなった心原性脳塞栓症，脳動脈瘤の破裂などが知られている^{14)~16)}。また，血管の異常は MFS より LDS で高頻度かつ重症であるとされている¹¹⁾。われわれは，脳皮質下出血をおこし，頸部血管の異常屈曲をみとめ，LDS との鑑別が問題になった MFS 症例を経験した。遺伝子解析の結果もふくめて報告する。

症例：39 歳男性

主訴：歩行障害

既往歴：11 歳で自然気胸。22 歳の時，大動脈拡大および大動脈弁閉鎖不全に対して Bentall 術 (機械弁) を受け，この時臨床的に MFS と診断された。31 歳時には，僧帽弁閉鎖不全に対して僧帽弁置換術 (機械弁) を受けている。

内服薬：ワルファリンカリウム，アテノロール，ロサルタンカリウム，エブレンロン，アスピリン，フロセミド。

家族歴および家系図 (Fig. 1)：父は糖尿病，母は甲状腺疾患，悪性リンパ腫で加療中。第二人 (II-3, II-4) と次男 (III-2) に類縁疾患はみとめないが，長男 (13 歳, III-1) および三男 (9 歳, III-3) が MFS のうたがいとわれている。

現病歴：2013 年 3 月 X 日 13 時頃より右半身に違和感，歩行困難感を自覚し当院を受診した。頭部 CT で脳出血をみとめ入院した。

入院時現症：身長 186.0 cm，体重 77.6 kg，BMI 22.4，BT 36.2°C，BP 114/75 mmHg，HR 98/min 整，SpO₂ 100%，呼吸数正常。MFS の診断基準である改定 Ghent 基準¹⁷⁾ の各項目に関しては，顔貌特徴の長頭，眼球陥没，眼瞼裂外下方傾斜をみとめ，鳩胸や漏斗胸はみとめないが，手首徴候 (wrist sign) および親指徴候 (thumb sign) が擬陽性で (Fig. 2)，くも状指趾をみとめ，指端距離 / 身長 の比率が 1.05 で，扁平足もみら

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒 720-0825 広島県福山市沖野上町 3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部

(受付日：2014 年 2 月 25 日)

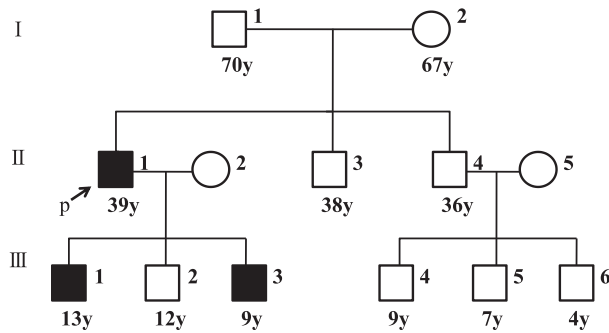


Fig. 1 Family tree.

P: proband, The patient (II-1) and two sons (III-1, III-3) manifested the physical features of Marfan syndrome (■).

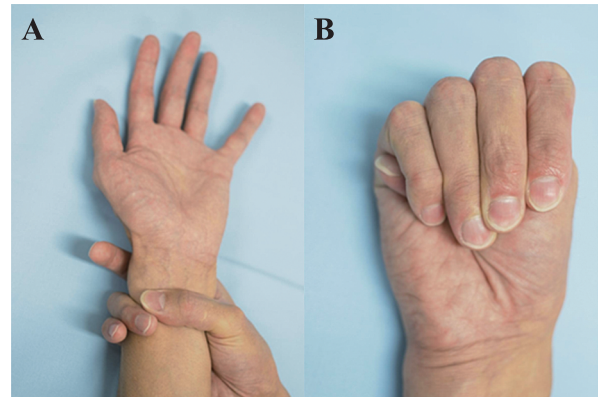


Fig. 2 Wrist sign (A) and thumb sign (B) of the patient.

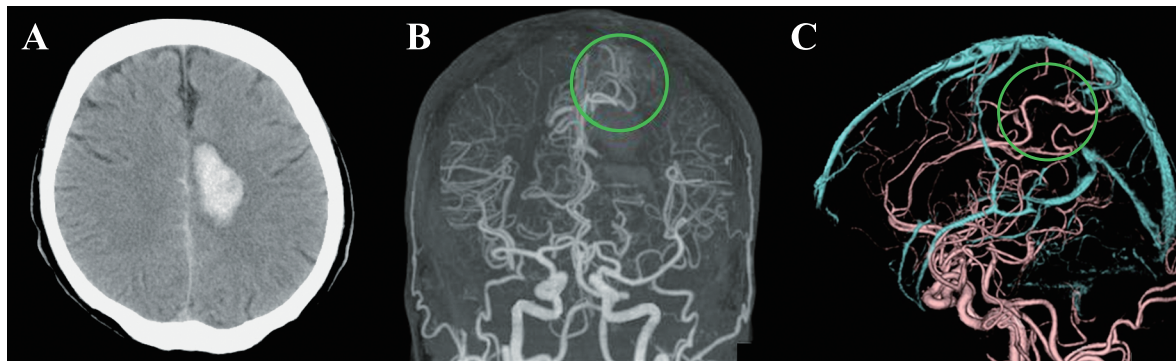


Fig. 3 Brain CT and CT angiography.

The brain CT showed cortical hemorrhage in the frontal lobe and subarachnoid hemorrhage in the interhemispheric fissure (A). The cerebral angiography (B, C) revealed the dilatation of left superior internal parietal artery.

れた。後足部変形、皮膚線条、水晶体重脱臼などはみとめず、レントゲン XP では寛骨臼突出はみとめなかったが、MRI 画像で硬膜拡張がみとめられた。また既往歴からは大動脈拡張、気胸、僧帽弁逸脱症の手術歴がみとめられている。以上より改定 Ghent 基準の全身スコア 11 点で家族歴がみとめられたため、MFS の診断基準を満たした。神経学的には意識清明、脳神経は正常、右半身に軽度不全麻痺をみとめ NIHSS 2 点だった。感覚障害なく、運動失調もみとめず、腱反射正常で病的反射は陰性だった。

検査所見：一般血液検査は異常なく、肝腎機能、血糖、脂質、CRP 正常。凝固系では PT-INR 3.04, APTT 63.0 秒, AT III 104%, フィブリノーゲン 179.5 mg/dl, D ダイマー 0.2 μg/dl とワルファリンによる影響をみとめた。心電図は心房細動で左室肥大所見があり、経胸壁心エコー検査で心機能は軽度低下（駆出率 40~50%）しているが、壁運動障害はみとめなかった。左房拡大、軽度右房拡大をみとめ、大動脈弁・僧帽弁（ともに機械弁）の可動性は保たれていた。疣贅や心内血栓はみとめなかった。胸腹部単純 CT では脊椎腔拡張をみとめたが、右鼠径部から大動脈弓部にかけて動脈瘤はみとめず、

その他臓器にも特記所見をみとめなかった。頭部 CT (Fig. 3) では左前頭葉内側の皮質下出血をみとめ血腫量は約 9 cc だった。少量の脳室穿破をみとめたが、水頭症の所見はなかった。頭部 CT angiography では、左上内側頭頂動脈が太く拡張しており、右頭頂葉内にも拡張した異常血管がうたがわれたが、nidus や動静脈短絡部位は指摘できなかった。頭部 MRI では小脳、脳幹、基底核、大脳皮質下に多数の微小出血をみとめた (Fig. 4)。また脳血管撮影では両側の椎骨動脈および内頸動脈の特異な高度な蛇行をみとめた (Fig. 5)。しかし、動脈瘤、動静脈奇形・動静脈瘻、動脈解離、血管炎などの所見はみとめず、出血源となる病変は指摘できなかった。

臨床経過：脳皮質下出血に対して、降圧を主体とした血圧管理で保存的加療をおこなった。入院後 2 時間の頭部 CT 再検では血腫増大はみとめなかったが、クモ膜下腔への少量の穿破がみられた。動脈瘤などはみとめないため保存的加療を継続した。その後の血腫の増大、症状の悪化もないことを確認し、心臓機械弁のためワーファリンの内服は継続した。第 16 病日に軽快退院し、外来で経過観察中であるが、左上内側頭頂動脈の拡張以外の血管異常はみとめていない。

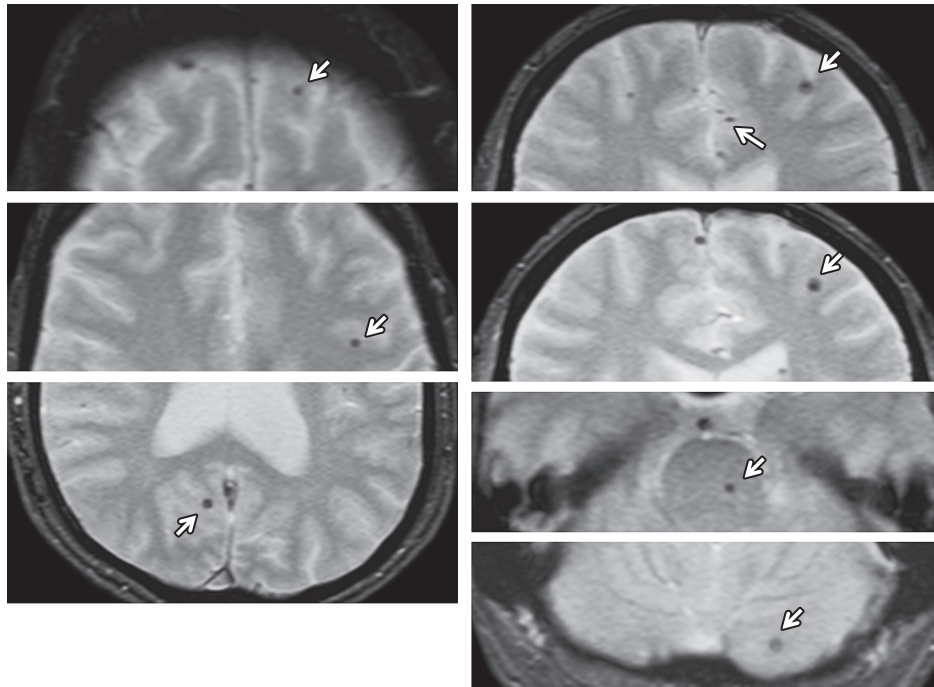


Fig. 4 Brain MRI.

T₂* magnetic resonance imaging (1.5 T, axis, T₂* weighted image, TR 620 ms, TE 20 ms) showed many micro-bleeds in the subcortical areas, brain stem and cerebellar cortex. The arrows indicate the micro-bleeds.

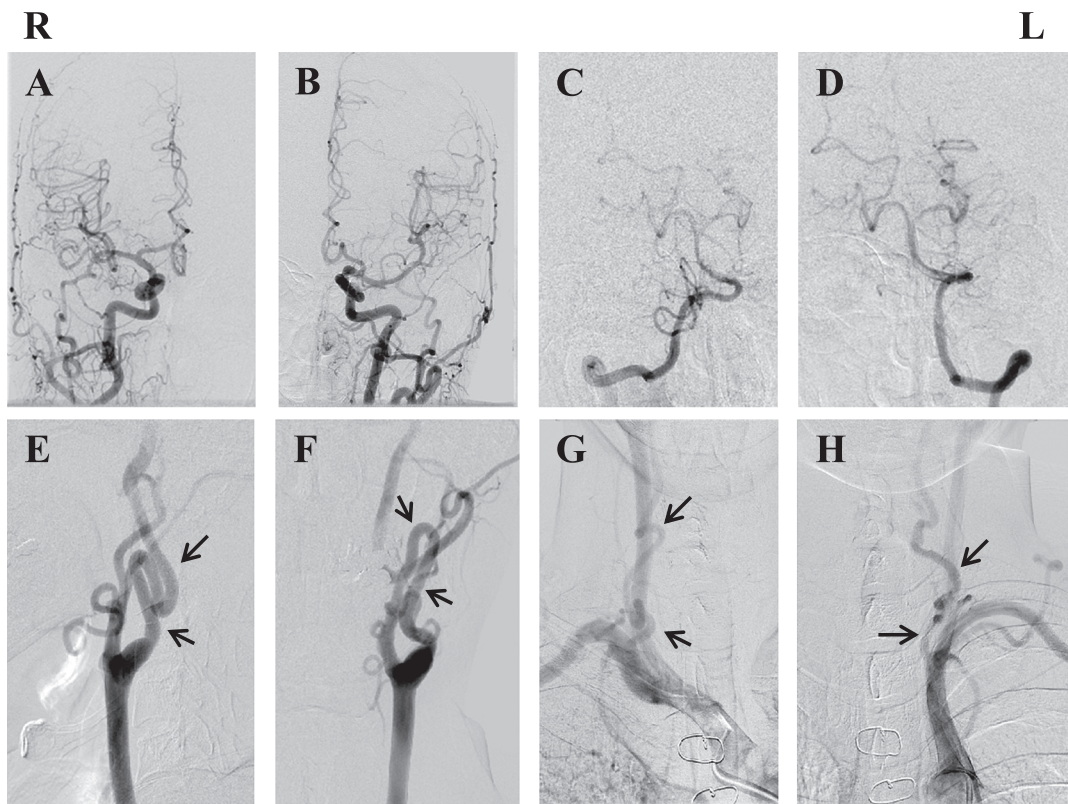


Fig. 5 Cerebral angiography.

A, B: Internal carotid artery, middle cerebral artery and anterior cerebral artery, C, D: Basilar artery and posterior cerebral artery, E, F: Carotid artery, G, H: Vertebral artery. Arrows showed marked tortuous carotid and vertebral both arteries in his neck.

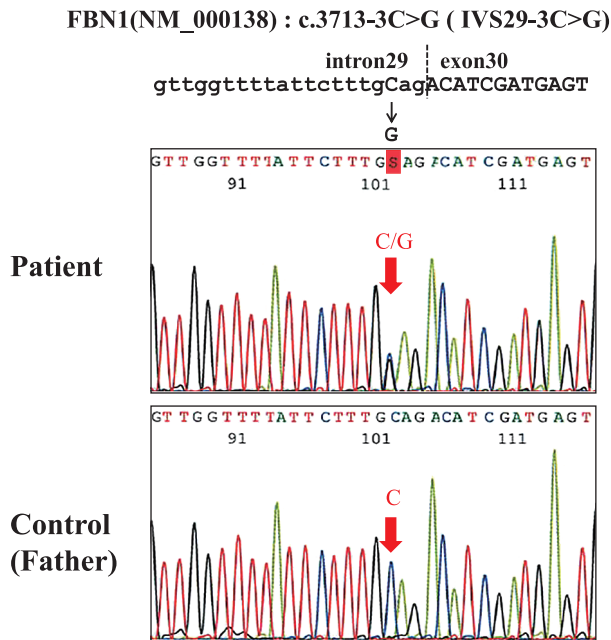


Fig. 6 Genetic analysis.

Genetic analysis revealed a single-base substitution (c.3713-3C>G) at the -3 position in the 29th intron of the *FBN1* gene, encoding the fibrillin-1 protein. This mutation was observed in the patient (II-1) and two sons (III-1, III-3), but not in the parents (I-1, I-2), the brother (II-3) and the second son (III-2) (refer to the family tree shown in Fig. 1). Therefore, this mutation was considered to be a *de novo* mutation exhibiting a new pathogenic mechanism involving abnormal splicing.

遺伝子検査 (Fig. 6)

臨床症状からすでに MFS と診断されていたが、遺伝子検査はおこなわれていない。頸部血管の特異的異常から、LDS もうたがわれたため、患者の同意をえて遺伝子解析をおこなった。*FBN2* (ex22-36), *TGFBR1* (ex1-9), *TGFBR2* (ex1-7) の各遺伝子解析で異常な変異は検出されなかったが、*FBN1* 遺伝子 (ex1-65) において、IVS29-3C>G (c.3713-3C>G) 片方のアリルで、第 29 イントロン部-3 位に 1 塩基置換変異をみとめた。この変異は父 (I-1)、母 (I-2)、弟 (II-3)、次男 (III-2) ではみとめなかったが、長男 (III-1)、三男 (III-3) で同じ変異がみとめられた。両親には異常がみとめられなかったため、この変異は *de novo* の遺伝子異常と考えられた。

考 察

本症例は左前頭葉の皮質下出血を発症し、入院加療した症例である。22 歳で心臓の手術を受けた時に、身体的特徴から MFS の診断を受けているが、遺伝子診断はされていなかった。今回の入院において、MFS としては、家族歴、大動脈拡大および全身のスコア 11 点などで MFS の診断基準である改

定 Ghent 基準を満たしたが¹⁷⁾、頭頸部の血管の異常蛇行が非常にめだった点は、MFS よりも LDS に特徴的な所見と思われたため、遺伝子解析をおこなった。結果は LDS の遺伝子 *TGFBR1*, *TGFBR2* の異常はみとめず、MFS の遺伝子 *FBN1* の異常をみとめ、遺伝学的にも MFS と診断が確認された。

LDS は、大動脈瘤や解離、側彎、クモ状指など MFS に類似であるが、水晶体亜脱臼がみとめられず、口蓋裂・二分口蓋垂・眼間解離などの特徴的な顔貌、全身血管の蛇行、頭蓋骨早期癒合、先天性心疾患、精神運動発達遅滞などの合併をしばしばみとめ、当初は MFS の亜型と考えられていた。しかし、*TGFBR1* および *TGFBR2* の変異が発見され、別個の疾患であることが確認され、最近になって提唱された疾患である^{8)~11)}。しかしながら、*FBN1* 蛋白と、TGF-β を細胞外マトリックスに隔離する TGF-β 結合蛋白の構造に類似性があり、両疾患はともに TGF-β 活性と細胞内のシグナルが亢進し、細胞増殖亢進、アポトーシスの低下、線維化亢進、マトリックスプロテアーゼ活性亢進などが生じ、血管病変が発現することが推測され、共通の病態生理が存在すると考えられている^{11)~13)18)}。さらに、両疾患の病態生理に基づき、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、β-ブロッカーなどで、大動脈拡張や血管病変の治療が、現在試みられている^{19)~21)}。

MFS における脳血管障害は、頸動脈や椎骨動脈の解離、あるいは上行大動脈の解離にともなう脳循環障害、心弁膜症および不整脈にともなった心原性脳塞栓症、脳内動脈瘤の破裂が知られているが、脳内出血を呈することはまれである¹⁵⁾¹⁶⁾。Wityk らの報告では、MFS 513 例を 8 年間観察した結果、脳血管障害を合併したのは 18 人で、その内訳は一過性脳虚血発作 (TIA) 11 人、脳梗塞 2 人、脊髄梗塞 2 人、硬膜下血腫 2 人、脊髄性くも膜下出血 1 人であった。さらに TIA と脳梗塞の 13 例中 12 例が心原性であり、硬膜下血腫と脊髄性くも膜下出血の症例 3 人中 2 人は抗凝固療法を受けていた。また脳血管障害の発症は、高齢、心房細動、抗凝固療法との相関を示したが、大動脈解離の相関はみられなかったと報告されている¹⁵⁾。LDS 症例での脳血管障害のまとまった報告は無いが、MFS とくらべて大動脈瘤など心血管系異常は、高頻度で、若年かつ重症であり、また大動脈のみならず中小動脈にも異常がおよぶことから、とくに脳動脈病変に注意が必要であると指摘されている¹⁰⁾¹⁸⁾。またとくに、本症でみとめられた頸部血管の異常な高度の湾曲は、特徴的であり、LDS の 3 主徴の 1 つでもある³⁾¹⁰⁾¹⁸⁾。

本症例でみられた脳皮質下出血の MFS での文献報告は、渉猟しえた範囲でみつけることはできなかった。若年者の脳皮質下出血は、脳動脈静脈瘤など異常血管が、原因となる事が多いが、本例では脳血管撮影など詳細に検討したが同定できなかった。ワルファリンとアスピリンの内服が出血傾向に関与したとは充分推測されるが、CT angiography にて脳出血部位の近傍にみられた左上内側頭頂動脈の拡張が確認され、また頭部 MRI では、年齢に比して多発した微小出血をみとめており、微小血管レベルでの異常血管も可能性としては考えられる。MFS では、心臓、大動脈の外科手術を受けている患者

が多い。ワーファリンなど抗凝固薬の使用には十分に注意してコントロールすることがきわめて重要である。

遺伝子解析に関して、*FBN1* 遺伝子変異を本例で確認することができた。フィブリリン 1 蛋白をコードする *FBN1* 遺伝子の第 30 エクソンの上流イントロン（第 29 イントロン）に [IVS29-3C>G (c.3713-3C>G)] 変異をみとめた。すなわち、これはスプライス・アクセプター部の 3 端配列が、「Cag」から「Gag」にかわる変異である。これまでに MFS 症例では *FBN1* 遺伝子変異が 550 以上みだされているが、これらの変異の多くは 65 個のエキソンに散在しており²²⁾²³⁾、約 10% はホットスポットとして知られる CpG 配列に位置する *de novo* の変異である。また重度の変異はエクソン 24~32 に位置していることが多い²²⁾²³⁾。本例にみられたイントロン部の変異のばあい、スプライス異常をおこすことは知られているが-3 位の変異は、-2 あるいは-1 位の変異にくらべると影響は通常強いものではないが、これまでに MFS の 5 例で、c.248-3C>G²⁴⁾、c.3965-3C>G、c.7820-3C>A²⁵⁾、c.6314-3C>G、c.7331-3T>G²⁶⁾ の部位でみだされている。本症例における遺伝子変異の病原性の確認のために、家族内血縁者の遺伝子検索の承諾をいただき検討したところ、本例の両親には同変異は検出されず、*de novo* 変異であると考えられ、同変異は MFS の臨床所見をみとめる次男および三男でも検出され、MFS の所見をみとめない弟では検出されなかった。このことより同変異は病源性である可能性がきわめて高いと考えられた。なお、MFS における *FBN1* 遺伝子異常は臨床的な表現型の重症度と変異の種類との相関はみとめられていない⁷⁾²¹⁾²³⁾。また、MFS の 27% は新規の突然変異、*de novo* の変異に起因すると報告されている⁷⁾²¹⁾²³⁾。本症例のばあいは *FBN1* 遺伝子のスプライス異常によるハプロ不全をおこし、フィブリリン蛋白の量的不足により症状が発現したものと想定される。水晶体亜脱臼は出現していないが、大動脈拡張は比較的早期に発現しており、全身スコアは 23 点中 11 点であり、重症度は中等度と判断される。イントロン部-3 位の 1 塩基置換突然変異の MFS としての報告は少なく、また脳出血を呈した MFS としても臨床的に非常に重要であり、臨床的、遺伝学的にも貴重な症例と考えられた。

遺伝子検査に関しては、脳神経センター太田記念病院倫理委員会において承認（096 号）されている。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Dean JCS. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2007;15:724-733.
- 2) Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:252-258.
- 3) Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-1976.
- 4) Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al. Dysregulation

- of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33:407-411.
- 5) Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337-339.
- 6) Hubmacher D, Tiedemann K, Reinhardt DP. Fibrillins: from biogenesis of microfibrils to signaling functions. *Curr Top Dev Biol* 2006;75:93-123.
- 7) Bateman JF, Boot-Handford RP, Lamandé SR. Genetic disease of connective tissues: cellular and extracellular effects of ECM mutations. *Nat Rev Genet* 2009;10:173-183.
- 8) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004;36:855-860.
- 9) Pannu H, Fadulu VT, Chang J, et al. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation* 2005;112:513-520.
- 10) 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.
- 11) Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355:788-798.
- 12) 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.
- 13) Sakai H, Visser R, Ikegawa S, et al. Comprehensive genetic analysis of relevant four genes in 49 patients with marfan syndrome of Marfan related phenotypes. *Am J Med Genet A* 2006;140:1719-1725.
- 14) Sztajzel R, Hefft S, Girardet C. Marfan's syndrome and multiple extracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:346-349.
- 15) Wityk RJ, Zanferrari C, Oppenheimer S. Neurovascular complications of marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke* 2002;33:680-684.
- 16) Cunha L. Marfan's syndrome. In: Caplan LR, editor. Uncommon causes of stroke. 2nd ed. Boston: Cambridge University Press; 2008. p. 131-134.
- 17) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-485.
- 18) 森崎祐子, 森崎隆幸. Loeys-Dietz 症候群. *小児科* 2009;50:1077-1082.
- 19) 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.
- 20) Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, et al. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation* 2009;120:526-532.
- 21) Matt P, Eckstein F. Novel pharmacological strategies to prevent aortic complications in Marfan syndrome. *J Geriatr Cardiol* 2011;8:254-257.
- 22) Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, et al. Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:194-200.
- 23) Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al. Effect of mutation

- type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and *FBN1* mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007;81:454-466.
- 24) Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, et al. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene *FBN1* because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:2447-2454.
- 25) Stheneur C, Collod-Bérout G, Faivre L, et al. Identification of the minimal combination of clinical features in probands for efficient mutation detection in the *FBN1* gene. *Eur J Hum Genet* 2009;17:1121-1128.
- 26) Comeglio P, Johnson P, Arno G, et al. The importance of mutation detection in Marfan syndrome and Marfan-related disorders: report of 193 *FBN1* mutations. *Hum Mutat* 2007; 28:928.

Abstract

Marfan syndrome presenting with cervical tortuous arteries and subcortical hemorrhage: a case with a mutation in an intron of the *FBN1* gene

Shuichiro Neshige, M.D.¹⁾, Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾, Takahiro Himeno, M.D.¹⁾,
Takeshi Yoshimoto, M.D.¹⁾, Kazuhiro Takamatsu, M.D.¹⁾,
Yuko Morisaki, M.D., Ph.D.,²⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

²⁾Department of Bioscience and Genetics, National Central and Cardiovascular Center, Research Institute

A 39-year-old man was admitted to our hospital because of left frontal subcortical hemorrhage. When he was 22, he underwent an operation for aortic dilatation and aortic valve regurgitation, and he had been taking warfarin since then. At that hospital, he was diagnosed with Marfan syndrome (MFS) on the basis of his clinical features, but the diagnosis was not confirmed genetically. Head radiological imaging did not reveal the abnormal blood vessels causing subcortical hemorrhage, but T₂* magnetic resonance imaging showed many micro-bleeds in the subcortical areas and basal ganglia. Moreover, cerebral angiography showed marked tortuous carotid and vertebral both arteries in his neck; these findings suggested the possibility of Loeys-Dietz syndrome. Genetic analysis revealed a single-base substitution (c.3713-3C>G) at the -3 position in the 29th intron of the *FBN1* gene, encoding the fibrillin-1 protein. This mutation was not observed in his parents but was detected in his two sons who manifested the physical features of MFS. Therefore, this mutation was considered to be a *de novo* mutation exhibiting a new pathogenic mechanism involving abnormal splicing. The presented case is unique in that the patient with MFS showed subcortical hemorrhage and had a novel *de novo* mutation in the *FBN1* gene.

(Clin Neurol 2014;54:897-902)

Key words: Marfan syndrome, cervical tortuous arteries, *FBN1* gene, intron mutation, abnormal splicing