

骨粗鬆症を契機に診断に至った Loeys-Dietz 症候群の一例

神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科内科学講座 糖尿病・内分泌内科学部門²⁾
神戸大学医学部附属病院 遺伝子診療部³⁾ 兵庫県立こども病院 臨床遺伝科⁴⁾
愛仁会高槻病院 遺伝診療センター⁵⁾

辻本 泰貴¹⁾ 山本 直希¹⁾ 福満 隼人¹⁾ 坂東 弘教²⁾ 山本 雅昭¹⁾
廣田 勇士²⁾ 田中 敬子³⁾ 森貞 直哉⁴⁾ 長坂美和子⁵⁾ 福岡 秀規¹⁾
小川 渉²⁾

要 約

Loeys-Dietz 症候群(LDS)は Marfan 症候群(MFS)の類縁疾患で、TGF- β 経路の遺伝子変異を原因とする常染色体顕性遺伝性疾患である。骨格病変を特徴とし、心血管奇形の合併が予後に関わり得るためその診断意義は高い。TGF- β は骨芽細胞分化抑制、破骨細胞分化誘導に働く。LDS の骨における病態として骨吸収亢進による骨密度低下、骨折との関連が近年、報告されているが、薬物療法に関するエビデンスは殆どない。本例では、続発性骨粗鬆症の原因精査を契機に、詳細な家族歴の聴取と身体診察により MFS を鑑別に挙げ、LDS4 型と診断し得た。またロモソズマブによる骨代謝マーカーの改善と、骨密度の上昇効果を得た初めての報告である。本症における更なる薬物療法のエビデンスの集積が待たれる。

1. 症 例

43 歳女性。X 年、両親に骨粗鬆症の既往があることから本人の希望により近医で骨密度が測定された。Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) 法で骨密度低値であり、骨粗鬆症と診断され、精査加療目的に当院当科に紹介となった。既往歴に原発性潜在性甲状腺機能低下症、右足関節骨折があった。出生、発達には特記すべき異常を認めなかったが、13 歳より高身長を呈していた(図 1)。月経歴は初潮が 15 歳で、周期は不整であるが現在も月経を認めている。38 歳から不妊治療を受けており、妊娠出産の歴はない。生活歴としては喫煙、飲酒の嗜好はなく、運動の習慣はなかった。家族歴としては、父に若年性の脆弱性骨折、骨粗鬆症、大動脈弁逆流症があった(図 2)。また、本人の姉、父に加え、父方の祖父が同様にやせ型で高身長の体型を呈していた。内服歴は、レボチロキシシン Na 25 μ g の処方に加えてクロルマジノン酢酸エステル 2mg と結合型エストロゲン 0.625mg を用いたカウフマン療法を受けており、市販の天然型ビタミン D サプリメントを使用していたが、グルココルチコイド薬の使用歴はなかった。身体所見としては、身長 170cm、体重 39.5kg、BMI 13.7kg/m²、頭頸部に眼間開離と歯列不整、体幹には漏斗胸、側弯、手足のクモ状指を認めたが、それ以外は特記すべき所見を認

めなかった。一般検査所見(表 1)では軽度の貧血、LDL コレステロール高値以外に特記すべき所見は認めなかった。胸腰椎単純 X 線像で明らかな椎体圧迫骨折の所見は認めなかった。骨密度は DEXA 法で腰椎が YAM の 74%、大腿骨頸部が 52%、橈骨遠位端 1/3 が 88%を認め、骨粗鬆症と診断した。本例では脆弱性骨折の既往はなかったが、閉経前の若年例であり続発性骨粗鬆症を疑った。骨代謝関連検査所見(表 1)では、骨形成マーカーである BAP は 10.7g/dL (基準値: 2.9-14.5g/dL)と基準値内であったが、骨吸収マーカーである TRACP-5b が 502mU/dL (基準値: 120-420mU/dL)と高値であった。補正血清 Ca 値 10.0mg/dL に対して intact-PTH が 72pg/mL と軽度に高値を示し、原発性副甲状腺機能亢進症が鑑別に挙げられたが、ビタミン D サプリメントの補充下で尿中カルシウムクレアチニンクリアランス比は 0.003 と低値であり、診断には至らなかった。詳細な病歴聴取や身体診察により、やせ型の高身長、特徴的な体格や顔貌異常を認め、父の若年性骨粗鬆症、弁膜症の既往とその家系に同様の体型の所見を認めたことから、続発性骨粗鬆症の原因として Marfan 症候群(MFS)を疑った。水晶体、強膜病変を確認するために眼科精査を依頼し、心臓・大血管合併症を確認するために経胸壁心エコー図検査、胸腹部 CT を行ったところ、異常所見を認めず、MFS の診断基準の確定診断に至らなかった。しかし、MFS は否定しきれず、患者の希望と遺伝カウンセリング後の同意のもと、遺伝学的検査を行った。ハイブリダイゼーションキャプチャー法により、FBNI、TGFBRI、TGFB2 遺伝子には明かな変異を認めなかったものの、関連遺伝子の次世代シーケンサー解析を行ったところ、TGFB2 に heterozygous large deletion を認めた。確定診断のために CGH アレイ染色体検査を行うと、TGFB2 を含む 1 番染色体長腕に 390kb の部分欠失を認めた。以上より、本例を MFS の類縁疾患のひとつである Loeys-Dietz 症候群(LDS)4 型と診断した。本例における骨粗鬆症の薬物療法としては、本人と相談のうえ、不妊治療の終了とともに、市販のビタミン D サプリメントをエルデカルシドール 0.75 μ g/ 日内服に変更し、ロモソズマブ 210mg/ 月皮下注製剤の導入を行った。開始 12 ヶ月後、BAP は 10.7g/dL から 13.7g/dL に上昇、

TRACP-5b が 502mU/dL から 200mU/dL に減少し、骨代謝マーカーの改善を認めた。骨密度は、腰椎で YAM の 74% から 87%、橈骨遠位端で 88% から 102% への上昇を認めたが、大腿骨は 52% が 54% と 2% の上昇に留まった。非薬物療法として身体活動度の向上を目的とした運動療法、やせの改善を目的とした栄養療法の指導をさらにを行い、薬物療法としてはロモソズマブからデノスマブ 60mg/6 ヶ月皮下注に切り替える逐次療法を行う方針とした。

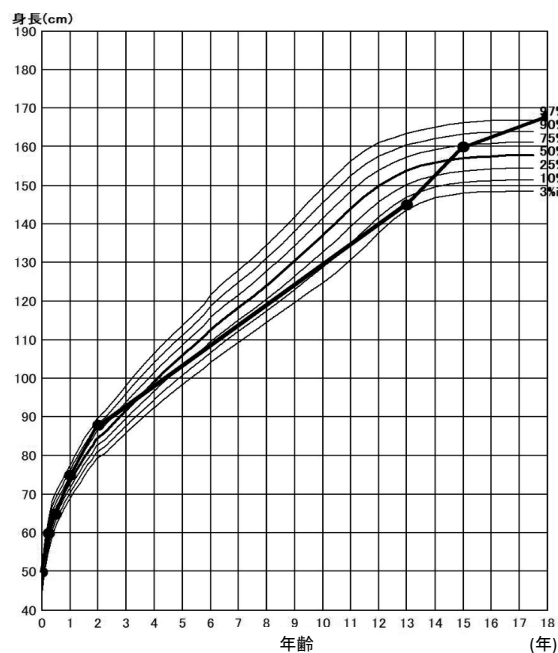


図 1

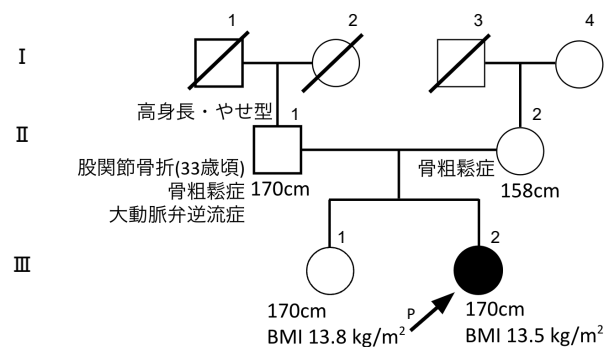


図 2

表 1

<血算>			<骨・内分泌関連>			
WBC	6600/mL	BUN	10.6 mg/dL	25-OH VitD	34.1 ng/mL	
RBC	303 万/mL	Cre	0.62 mg/dL	i-PTH	72 pg/mL	
Hb	9.2 g/dL	eGFR	83.9 mL/min/1.73m ²	Cca/Ccr	0.003	
Ht	28.4 %	Na	141 mmol/L	%TRP	85.6 %	
Plt	19.6 万/mL	K	3.9 mmol/L	BAP	10.7 mg/L	
<生化学>			Cl	107 mmol/L	TRACP-5b	502 mU/dL
T-Bil	1 mg/dL	Ca	10 mg/dL	TSH	1.6 mIU/mL	
AST	20 U/L	P	3.1 mg/dL	ft4	1.1 ng/dL	
ALT	25 U/L	Mg	2.4 mg/dL	<免疫>		
g-GTP	34 U/L	HDL-C	73 mg/dL	TPO抗体	<9IU/mL	
ALP	138 U/L	LDL-C	158 mg/dL	Tg抗体	<10IU/mL	
ALB	4.8 g/dL	FBG	85 mg/dL	TSH-R抗体	<0.8IU/L	
CK	69 U/L	HbA1c	5.1 %			

2. 考 察

本例では、閉経前若年女性が骨粗鬆症と診断されたことを契機に、まず続発性骨粗鬆症の鑑別診断を行った。原発性副甲状腺機能亢進症は否定できないものの、他の内分泌異常や薬剤性は否定的であった。詳細な家族歴の聴取、身体診察と CGH アレイまでの解析を含めた遺伝学的検査から、LDS4 型の診断に至ることができた。また、本例ではロモソズマブによる骨粗鬆症の改善効果を観察し得た。これは検索範囲では LDS を含む MFS 類縁疾患に対するロモソズマブ治療の初めての報告であると考えられる。ロモソズマブの本症に対する効果に関しては、さらなるエビデンスの集積が必要である。

LDS は TGF- β シグナル関連遺伝子の異常により、心・大血管、骨格、皮膚などに特徴的な病変を呈する疾患である。5 つの遺伝子 (*TGFB1*, *TGFB2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3*) の変異がそれぞれ 1 型から 5 型の原因として報告されており¹⁾、本例では *TGFB2* の欠失を認め LDS4 型と診断した。LDS は常染色体顕性遺伝を呈する疾患で、日本に 1,000- 数千人の患者が存在すると推定されている²⁾。心血管系症状(動脈瘤・動脈蛇行)と骨格症状(口蓋裂・二分口蓋垂・眼間解離などの特徴的な顔貌、側弯、漏斗胸または鳩胸、クモ状指趾、内反足)が特徴的であるが¹⁾、実際には MFS 類縁疾患との鑑別が困難であることがある。LDS は 2005 年より提唱された新規の疾患概念であるため詳細な疫学や合併症の有病率などは明らかではないが、MFS と比較して水晶体偏位が比較的少ないものの、大動脈病変が多いことが懸念されており^{3), 4)}、臨床的に重要な点としてあげることができる。本例でも、水晶体偏位や大動脈病変は認めなかったものの、特徴的な顔貌や四肢、体幹に所見を認めたことと、詳細に家族歴の聴取ができたことが診断に寄与したものと考えられる。

LDS は骨折リスクをもつ疾患であることが指摘されている。小児・成人を含む LDS77 例の検討において、腰椎、大腿骨近位部ともに、DEXA 法での Z スコアが 0 未満と有意に骨密度が低値を示している。また、本症で骨格異常を伴うことが骨折リスクとなっており、61% の症例が生涯に 1 回以上の骨折イベントを経験している⁵⁾。LDS 患者の管理において、骨折の高リスクを認知し、予防や治療を検討することが重要である。

本症で骨折リスクが上昇する機序は明らかになっていないが、LDS で異常を示す TGF- β シグナルが骨代謝調節を担っている事は知られている。TGF- β シグナルは骨芽細胞の分化を抑制するとともに、破骨細胞の分化誘導、骨マトリックスのミネラル化と力学的特性向上に対しては抑制的に働くことが示されている⁶⁾。LDS における TGF- β 変異は loss of function であるが、組織での TGF- β シグナルはむしろ亢進を示すことが知られている⁷⁾。また、TGF- β ノックアウトマウスの骨、ヒト LDS の骨では、共通して皮質骨の非薄化を認める一方で、海綿骨の変化は乏しく、非椎体骨折が多いことが示されている^{5), 8), 9)}。本例でも腰椎より大腿骨近位部での骨密度低下が優位であった。以上の事から LDS では、骨リモデリングのアンバランスと共に、皮質骨優位に骨密度低下が起こる可能性がある。

LDS における骨粗鬆症の薬物治療に関するエビデンスはかなり限定的である。検索の範囲では、ビスホスホネート製剤を用いた 5 症例が報告され、いずれも骨密度上昇効果を得ている⁵⁾。しかし反応が乏しかったとする症例も報告されている⁹⁾。スクレロstin は骨細胞から分泌され、Wnt シグナル抑制を介した骨形成抑制とオステオプロテゲリン分泌を介した骨吸収促進のデュアル作用をもたらす。ロモソズマブは抗スクレロstin 抗体製剤で、海綿骨骨密度の増加効果に加え、皮質骨の肥厚化も期待できる¹⁰⁾。本例では大腿骨近位部に著明な骨密度低下を認め、本症が皮質骨低下を呈する病態であることと骨折リスクが高い事を合わせ、患者と相談の上、不妊治療の終了とともに、エルデカルシトールとロモソズマブを用いた薬物療法を行った。薬剤開始 12 ヶ月後、骨代謝マーカーにおいて TRACP-5b の抑制と BAP の上昇を認め、骨密度は腰椎、橈骨遠位端で改善を認めたが、大腿骨近位部での改善は乏しく課題が残った。本例における大腿骨近位部での骨密度低下に関わる因子としては、LDS に加え、やせや運動不足も挙げられる。やせは閉経前女性の大腿骨頸部骨密度低下に関連がある¹¹⁾。一方で、身体活動度の向上、特に片脚での負荷運動には閉経前女性の大腿骨頸部骨密度上昇に効果がある事が報告されており¹²⁾、本例に対して体重、筋力増加を目指した栄養指導と片脚負荷運動など荷重運動の指導を行った。またロモソズマブの骨密度増加と新規骨折の抑制効果は、デノスマブに切り替える逐次療法により維持または上昇を認めることが示されており¹³⁾、本例でもデノスマブへの切り替えを行い、治療を継続している。

LDS は希少な MFS 類縁疾患であるが、一般診療において見逃されている可能性もあり、注意が必要である。身体所見や家族歴の詳細な聴取が診断において重要であることを、改めて感じさせられた症例であった。LDS に合併する骨粗鬆症はその病態から皮質骨優位に骨密度が低下する懸念があり、薬物療法に関するエビデンスも限られているため、今後さらに症例報告や介入研究などの情報集積が必要である。

文 献

- 1) Letizia Camerota, Marco Ritelli, Anita Wischmeijer, *et al.* Genotypic Categorization of Loeys-Dietz Syndrome Based on 24 Novel Families and Literature Data. *Genes* (Basel). 2019; 10(10): 764.
- 2) 平成 22 年ロイス・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に関する研究班
- 3) Pishoy Gouda, Robert Kay, Marina Habib, *et al.* Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2022; 362: 158-167.
- 4) Stefano Nistri, Rosina De Cario, Elena Sticchi, *et al.* Differential Diagnosis between Marfan Syndrome and Loeys-Dietz Syndrome Type 4: A Novel Chromosomal Deletion Covering TGF β 2. *Genes* (Basel). 2021; 12(10): 1462.
- 5) Anthony L Guerrierio, Allyson Mateja, Marjohn Rasooly, *et al.* Predictors of low bone density and fracture risk in Loeys-Dietz syndrome. *Genet Med.* 2022; 24(2): 419-429.
- 6) Mengrui Wu, Guiqian Chen, Yi-Ping Li. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res.* 2016; 4: 16009.
- 7) Joe D Velchev, Lut Van Laer, Ilse Luyckx, *et al.* Loeys-Dietz Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1348: 251-264.
- 8) Ashvin K Dewan, Ryan E Tomlinson, Stuart Mitchell, *et al.* Dysregulated TGF- β signaling alters bone microstructure in a mouse model of Loeys-Dietz syndrome. *J Orthop Res.* 33(10): 1447-1454.
- 9) I Mouna Ben Amor, Thomas Edouard, Francis H Glorieux, *et al.* Low bone mass and high material bone density in two patients with Loeys-Dietz syndrome caused by transforming growth factor beta receptor 2 mutations. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(3): 713-718.
- 10) Francesca Marini, Francesca Giusti, Gaia Palmini, *et al.* Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders. *Osteoporos Int.* 2022; 34(2): 213-238.
- 11) H Rico, I Arribas, F J Casanova, *et al.* Bone mass, bone metabolism, gonadal status and body mass index. *Osteoporos Int.* 2002; 13(5): 379-387.
- 12) C A Bailey, K Brooke-Wavell. Exercise for optimizing peak bone mass in women. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67(1): 9-18.
- 13) Felicia Cosman, Daria B Crittenden, Jonathan D Adachi, *et al.* Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016; 375(16): 1532-1543.