

症 例

下部消化管穿孔後に急激な転帰を辿った 血管型 Ehlers-Danlos 症候群の 1 例

磐田市立総合病院消化器外科¹⁾, 同 小児科²⁾

三 須 敬 太¹⁾ 坂 口 孝 宣¹⁾ 大 高 幸 之 助²⁾ 宇 野 彰 晋¹⁾
深 澤 貴 子¹⁾ 松 本 圭 五¹⁾ 鈴 木 昌 八¹⁾

症例は20歳，女性．卵巣出血後の腹痛再燃で当院産婦人科に入院し，2日後下部消化管穿孔に対して緊急手術を施行した．穿孔部を含めた下行結腸を切除したが，断端を含め全ての腸管壁が脆弱で接触性出血をきたしたために，open abdomen managementで手術を終了した．全身状態が安定した手術2日後に出血や消化管穿孔・壊死がないことを確認した後に，人工肛門造設・閉腹を行った．しかし，再手術7日後にドレーンからの血性排液が出現したために造影CTを施行したところ，左胃動脈瘤破裂が判明した．緊急血管造影で破裂血管はコイル塞栓止血できたが，他の腹腔内動脈に多数の動脈瘤を認めた．集中治療室入室直後に再出血をきたして心肺停止，蘇生処置を行うも死亡した．

本症例は，術中所見や幼少期からの症状をもとに初回手術直後に血管型 Ehlers-Danlos 症候群の臨床診断をした．低侵襲管理を心掛けたものの，動脈瘤破裂による出血で救命できなかった．本症例の経験をもとに，文献的考察を踏まえて報告する．

索引用語：血管型 Ehlers-Danlos 症候群，消化管穿孔，動脈瘤破裂

緒 言

Ehlers-Danlos 症候群（以下，EDSと略記）は全身の組織・臓器を支える結合組織の脆弱性を特徴とする遺伝性疾患である．13の病型分類の中でも，血管型 Ehlers-Danlos 症候群（vascular EDS，以下 vEDSと略記）は消化管穿孔や動脈瘤破裂をきたし，予後不良である．生存期間の中央値は50歳台で，20歳までの死亡例ではそのほとんどが血管病変に起因するとされる¹⁾．今回，下部消化管穿孔後の腹腔内動脈瘤破裂出血で救命できなかった vEDS 患者の 1 例を経験したので報告する．

症 例

患者：20歳，女性．

主訴：腹痛．

既往歴：うつ病，幼少期より易出血性や繰り返す脱臼を認めていた．

家族歴：特記すべき事項無し．父，母，弟，妹2名

に特記すべき身体的異常は認めない．

現病歴：2023年1月に腹痛を自覚して当院産婦人科を受診し，卵巣出血の診断のもと外来で保存的治療を行っていた．初診11日後に腹痛が再燃したために産婦人科に入院となった．その2日後に著明な腹痛増悪を認め，腹部造影CTで下部消化管穿孔が疑われたために，当科に紹介された．

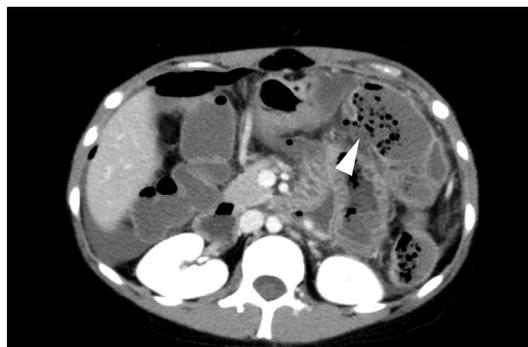


Fig. 1 Contrast-enhanced CT : Axial plane. Tear of the colon wall (arrowhead) and nearby free air indicate the colonic perforation around the splenic flexure.

2023年12月26日受付 2024年4月10日採用

〈所属施設住所〉

〒438-8550 磐田市大久保512-3



Fig. 2 Resected specimen : Three perforation sites are seen from the splenic flexure to the descending colon.

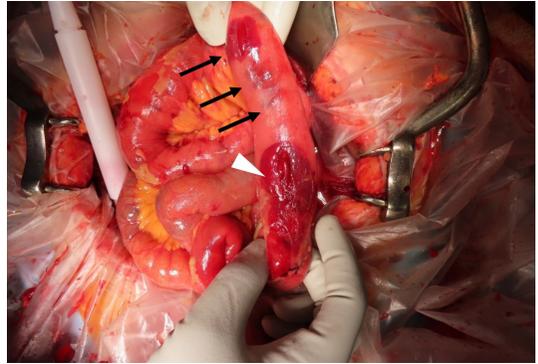


Fig. 3 Macroscopic findings immediately after colon resection : Small bowel serosal tears (arrowhead) and subserosal hematomas (arrow) are seen.

Table 1 Diagnostic criteria of vascular Ehlers-Danlos syndrome

A. Symptoms
< Major criteria >
Arterial rupture, Intestinal rupture, Uterine rupture during pregnancy, Family history of vEDS
< Minor criteria >
Thin, translucent skin, prone to internal bleeding, facial features, small joint hypermobility, tendon/muscle rupture, young onset Varicose veins, internal carotid cavernous fistula, hemothorax/pneumothorax, chronic joint (sub) luxation, congenital clubfoot, gingival recession
B. Laboratory findings
Biochemical findings : Abnormal type III procollagen production in cultured skin fibroblasts
C. Genetic testing
Pathogenic variant in <i>COL3A1</i>
vEDS is suspected when multiple symptoms of A are observed.
The diagnosis of vEDS is established by identification of B or C.

当科初診時現症：身長150cm, 体重39kg, 体温38.7度, 血圧82/54mmHg, 脈拍123/min, 腹部は平坦だが硬く, 腹部全体に圧痛・反跳痛あり, 筋性防御あり.

腹部造影CT所見：結腸脾彎曲部に腸管壁の欠損および腹水, 遊離腹腔内ガスを認めた (Fig. 1). この時点では動脈瘤などの血管病変は明らかではなかった.

初回手術所見：CT所見から下部消化管穿孔を疑い, 緊急開腹手術を施行した. 結腸脾彎曲と下行結腸に計3カ所の穿孔を認めたために, 脾彎曲部口側5cmの部位からS状結腸中央部までの結腸部分切除を行った (Fig. 2). 結腸断端のみならず他の腸管壁も非常に脆弱で, 術中操作で腸管壁に少しでも力が加わると容易に漿膜損傷・漿膜下出血をきたした (Fig. 3). 当初はHartmann手術を施行する予定であったものの, 縫合

止血などの修復が新たな損傷を起こす状態で, これ以上の手術操作は新たな消化管穿孔や腸管壊死のリスクが高く, 一期的な人工肛門造設・閉腹は困難と判断し, 結腸口側断端を腹腔内にとどめたまま open abdomen managementを行った.

初回手術後経過：併発する敗血症性ショックに対し, 集中治療室で嚴重な循環・人工呼吸管理で全身状態の改善に努めた. 両親に聴取したところ, 出生時の内反足や幼少期からの繰り返す関節の脱臼・口腔内や皮下の易出血性の症状の自覚があった. Table 1記載のvEDS診断基準²⁾である大基準の腸管破裂, 小基準の内出血しやすい, 小関節過動性, 慢性関節 (亜) 脱臼, 先天性内反足の5つの症状を認めたため, 当院臨床遺伝専門医の助言によってvEDSを疑った.

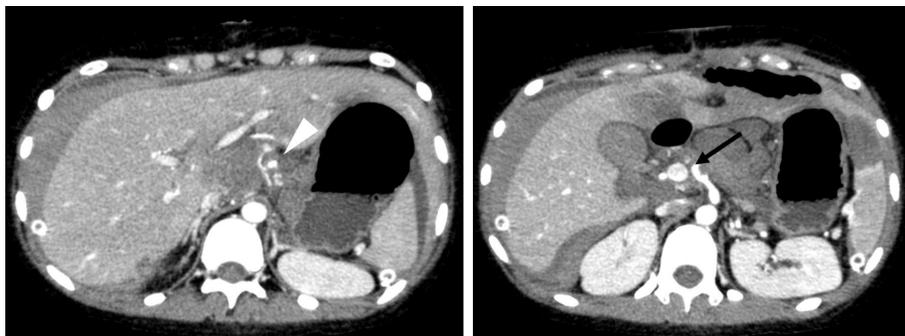


Fig. 4 Contrast-enhanced CT 7 days after re-operation : Axial plane. Extravasation (arrowhead) from the left gastric artery and common hepatic aneurysm (arrow) is seen.

再手術所見：初回術後2日までに呼吸・循環動態の改善が得られており、閉腹可能と判断した。腹壁を被覆するプラスチックドレープを剥がして観察すると、出血や消化管穿孔・壊死を認めなかったため、横行結腸断端を腹壁外に挙上し、骨盤腔・左右横隔膜下にドレーンを留置して閉腹後に単孔式人工肛門を造設した。

再手術後経過：組織・血管の脆弱性を考慮して筋弛緩薬を併用した鎮静・人工呼吸器管理を継続し、3日後に抜管した。腹壁安静のために立位程度までのリハビリとし、一般病棟へ転床後は経過良好であった。食事再開を検討中の再手術7日後にドレーンから多量の血性排液が出現した。腹部造影CTでは左胃動脈からの出血が疑われ (Fig. 4, 矢頭)、総肝動脈にも動脈瘤様所見を認めた (Fig. 4, 矢印)。緊急血管造影検査を施行し、左胃動脈からのextravasationを認めたため (Fig. 5, 矢頭)、同部位をコイル塞栓して止血した。

しかし、総肝動脈を始めとする腹腔動脈の他の分枝にも動脈瘤を認める状態であった (Fig. 5, 矢印)。循環動態改善を認め集中治療室に帰室したが、直後に再度血圧・意識レベル低下をきたして心停止に至り、蘇生処置に反応なく死亡した。

経過中に採取した血液による遺伝子診断を行い、COL3A1遺伝子にヘテロ塩基置換 (p.Gly975Val) を確認した。この遺伝子変異をもってvEDSの確定診断とした。なお、遺伝カウンセリングのもと施行した両親の遺伝子診断ではCOL3A1遺伝子変異を認めなかった。

考 察

EDSは全身の組織・臓器を支える結合組織の脆弱性を特徴とする遺伝性の疾患である。標的となる遺伝子によって古典型、関節型、血管型などの13の病型に分類され²⁾、中でもvEDSは重篤な合併症を引き起こ



Fig. 5 Celiac artery angiogram : Extravasation (arrowhead) from the left gastric artery and common hepatic aneurysm (arrow) is seen.

すために予後不良である。本疾患はTable 1に記載されている症状を複数認める場合に疑われ、培養皮膚線維芽細胞中のⅢ型プロコラーゲン産生異常もしくはⅢ型コラーゲン (COL3A1) 遺伝子変異を認める場合に確定診断される。本症例はⅢ型コラーゲン (COL3A1) 遺伝子変異をもって確定診断に至ったが、両親にはCOL3A1遺伝子変異を認めなかった。通常、vEDSは常染色体顕性遺伝形式で遺伝するが、本症例のように両親にvEDS病歴がないのに発症する場合もある³⁾。

vEDSでは皮膚や関節過動性などの小基準症状が見落とされやすいためか、消化管穿孔や動脈破裂が診断の契機となりやすい⁴⁾。実際に医学中央雑誌で1989年

Table 2 Vascular type Ehlers–Danlos syndrome cases presenting with intestinal perforation in Japan

Case #	Author	Year	Age (y)	Sex	Extra-intestinal symptoms (onset from initial intestinal disease)	Initial intestinal disease sites	Preoperative vEDS diagnosis	Treatment	Repeat intestinal diseases (onset from initial intestinal disease)	Outcome
1	Nakamura ⁷⁾	1989	27	M	pneumothorax (-8Y, -7Y, -6Y, 0Y) axillary aneurysm rupture (-1M)	T/C	No	Hartmann	small intestinal perforation (ND)	Dead by peritonitis, sepsis
2	Taguchi ¹⁰⁾	1997	50	F	Carotid-cavernous sinus AVF (-26Y)	T/C	No	Hartmann		Alive
3	Ishikawa ⁸⁾	1997	22	M	IIA aneurysm rupture (11D)	S/C	No	PC		Dead by IIA aneurysm rupture
4	Hama ²⁰⁾	2007	26	M	No	T/C	Yes	Total colectomy, ileostomy		Alive
5	Ogata ⁹⁾	2011	21	F	No	R	Yes	Hartmann	S/C perforation (1M)	Alive
6	Omori ²¹⁾	2011	20	M	pneumothorax (pre-intestinal disease, 1M) detached retina (1M)	S/C	No	Hartmann	small intestinal perforation (6M)	Alive
7	Goto ³⁾	2012	22	M	No	S/C	No	Hartmann	S/C perforation (1M)	Alive
8	Jun ²²⁾	2013	47	F	No	R	Yes	Hartmann		Alive
9	Yamamoto ²³⁾	2013	52	F	peritonitis (-10Y, -9Y, 7Y)	SI	No	Small bowel resection	small intestinal perforation (15Y)	Alive
10	Teru ²⁴⁾	2014	11	F	No	S/C	No	PC	PC perforation (2Y), anastomotic perforation (4Y)	Alive
11	Ando ²⁵⁾	2015	18	M	pneumothorax (-3Y)	D/C	No	PC + diverting colostomy	A/C perforation (7M)	Alive
12	Hasegawa ¹¹⁾	2015	34	F	pneumothorax (-5Y)	D/C	No	Partial colectomy, ileostomy	leakage (9D)	Alive
13	Ozaki ²⁶⁾	2017	25	M	pneumothorax (-1Y)	S/C	Yes	PC		Alive
14	Kanaka ¹⁰⁾	2020	28	M	No	S/C	Yes	Hartmann		Alive
15	Kakinuma ⁶⁾	2021	40	M	CHA aneurysm rupture (5D)	S/C	Yes	Hartmann		Dead by bleeding from CHA
16	Mizuno ²⁵⁾	2021	24	F	VA & ICA dissection (0Y)	D/C	Yes	Conservative treatment		Alive
17	Kanaka ²⁷⁾	2022	25	M	No	D/C	No	Hartmann		Alive
18	Our case		20	F	Ovarian hemorrhage (-1M) LGA rupture & CHA aneurysm (9D)	T/C, D/C	No	Hartmann		Dead by bleeding from CHA

ND, not detectable; AVF, arteriovenous fistula; IIA, internal iliac artery; CHA, common hepatic artery; VA, vertebral artery; ICA, internal carotid artery; LGA, left gastric artery; T/C, transverse colon; D/C, descending colon; S/C, sigmoid colon; R, rectum; SI, small intestine; PC, primary closure by suture of the perforated wall.

から2023年5月までの期間で「Ehlers–Danlos症候群」と「消化管穿孔」のキーワードで検索（会議録を除く）し血管型と診断されたものを抽出すると、17症例の報告があった。このうち、少なくとも10例では消化管穿孔発症時には未診断であり、消化管穿孔を契機にvEDSの診断に至ったと考えられた（Table 2）^{5)~12)19)~27)}。5例に気胸の既往があり、気胸患者の皮膚や関節の観察が本疾患の発見契機となる可能性を示唆している。興味深いのは、血管型の名称でありながら動脈病変は4例^{5)~8)}にしか認めていないことである。血管病変発症には腸管病変発症とは別の機序があるのかもしれない。

vEDSにおける消化管穿孔はほとんどがS状結腸などの左側結腸に生じるとされ、消化管穿孔自体が致命的となることは稀である。Table 2に記載したように、これまでに施行された手術はHartmann手術9例、縫合閉鎖4例（うち人工肛門造設を併施したもの1例）、小腸部分切除1例、結腸部分切除1例、結腸全摘1例

と多彩であった。注意すべきは再穿孔が高率に発生することである⁹⁾¹⁰⁾。先に述べた17例の中で、消化管穿孔治療後に新たに穿孔を発症した症例は7例あった。中でも人工肛門部近傍に発症した再穿孔例⁵⁾⁹⁾や、縫合不全をきたした症例¹¹⁾も認められた。手術により軽快を得たとしても、その後も慎重な経過観察が必要だと考えられる。また、消化管穿孔保存治療成功例もあるため、全身状態が許容されるなら再穿孔リスクを考慮した保存治療は選択肢の一つとなろう¹²⁾。

消化管穿孔発症時の切除範囲については、前述した再穿孔リスクを考慮した予防的全結腸切除術の有用性も報告されている¹³⁾が、組織への不必要な損傷を防いで侵襲を最小限にするために穿孔部を含めた最小限の結腸部分切除が一般的である¹⁴⁾。後述のような致命傷となる合併症が一定数報告されていることや緊急に行う治療であることを考えると、予防的な意図を持った拡大切除にはより慎重になるべきであり、まずは救命

に努めた方が患者の予後に寄与する可能性がある。

本疾患で致命的となるのはコントロール不能な消化管穿孔および動脈瘤破裂である⁶⁾¹⁵⁾。特に、Kakinumaら結腸穿孔術後に突然発症した総肝動脈瘤破裂で失った症例⁶⁾は本症例と経過が酷似している。この2例では初発病変部位から離れた血管に連鎖的に致死的新規病変が発生する“remote vascular catastrophes”なる病態¹⁶⁾が発生した可能性が高い。手術侵襲や血管内治療のストレスが連鎖的な血管病変発生に関与した可能性が示唆される。

vEDS患者の動脈瘤について、ZilocchiらはCT angiographyやMR angiography、超音波検査が早期発見に有用であったと報告している一方で、侵襲を伴う血管造影検査については医原性出血のリスクを伴うため推奨はされていない¹⁷⁾。動脈瘤の合併を検索することで経過観察におけるある程度のリスクの把握ができるため、前述の非侵襲的な画像検査については積極的に検討してよいと考えられる。一方で、動脈瘤の合併を認めたとしても、必ずしもコイル塞栓やステント留置などの積極的治療を行うことは推奨されないため、同時に合併症予防のための厳重な血圧コントロールもまた、リスクの評価と同様に重要である。

本症例では術直後の両親からの病歴聴取によってvEDSを疑い、Kakinumaらの報告⁶⁾を参考にして初回術後から腹腔内臓器や腹壁へのストレス低減を心掛けた。血管合併症予防目的での β 1遮断薬セリプロロールによる血圧管理の有効性¹⁸⁾も確認していたが、本症例では鎮痛に努めたことで収縮期血圧は110mmHg程度までに抑えられており、不要と判断した。同剤の血圧管理以上の血管保護効果は定かではないが、今後の検討が待たれる。

結 語

下部消化管穿孔を契機に診断に至ったものの、術後腹腔内出血により不幸な転機となったvEDSの1例を経験した。本症例は、vEDS診断における詳細な情報収集・術中観察の必要性、低侵襲性を考慮した治療の重要性を示唆した貴重な1例であった。

利益相反：なし

文 献

1) Pepin M, Schwarze U, Rice KM, et al : Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers-Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet Med* 2014 ; 16 : 881-888

2) エーラス・ダンロス症候群 (指定難病168)—難病情報センター, (Accessed Feb. 20, 2024, at <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4802>)

3) Vascular ehlers-danlos syndrome. *GeneReviews*[®] [Internet] (2019), (Accessed Jun. 25, 2023, at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138602/>)

4) Rana M, Aziz O, Purkayastha S, et al : Colonoscopic perforation leading to a diagnosis of Ehlers Danlos syndrome type IV : a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2011 ; 5 : 229

5) 後藤拓郎, 大西啓祐, 佐藤 卓他 : 短期間に2度の下部消化管穿孔をきたしたEhlers-Danlos症候群の1例. *日臨外会誌* 2012 ; 73 : 1987-1992

6) Kakinuma D, Yamada T, Kanazawa Y, et al : A case of vascular Ehlers-Danlos syndrome with a ruptured hepatic artery after surgical treatment of peritonitis caused by the perforation of the colon. *Surg Case Rep* 2021 ; 7 : 74

7) 中村 肇, 井口靖浩, 新開真人他 : 腋窩動脈破裂および消化管穿孔を起こしたEhlers-Danlos症候群4型の1例. *臨外* 1989 ; 44 : 129-132

8) 石川隆一, 松本京一, 三上春夫他 : S状結腸穿孔及び腸骨動脈破裂を起こしたEhlers-Danlos症候群IV型の1例. *救急医* 1997 ; 21 : 986-989

9) 緒方健一, 工藤啓介, 土居浩一他 : 短期間に大腸穿孔性腹膜炎を2回起こした血管型Ehlers-Danlos症候群の1例. *日臨外会誌* 2011 ; 72 : 1882-1886

10) Kanaka S, Yamada T, Matsuda A, et al : Surgical management of colonic perforation in a patient with vascular Ehlers-Danlos syndrome with no family history : a case report. *J Anus Rectum Colon* 2020 ; 4 : 201-205

11) 長谷川誠司, 豊田純哉, 澁谷泰介他 : 下行結腸憩室穿孔を契機に血管型Ehlers-Danlos症候群と臨床的に診断した1例. *横浜医* 2015 ; 66 : 49-56

12) 水野翔大, 清島 亮, 岡林剛史他 : 血管型Ehlers-Danlos症候群患者の下部消化管穿孔に対して保存的加療が奏効した1例. *日消外会誌* 2021 ; 54 : 556-562

13) Speake D, Dvorkin L, Vaizey CJ, et al : Management of colonic complications of type IV Ehlers-Danlos syndrome : a systematic review and evidence-based management strategy. *Colorectal Dis* 2020 ; 22 : 129-135

14) 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* 2005 ; 42 : 98-106
- 15) 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* 2000 ; 342 : 673-680
- 16) Horowitz MB, Purdy PD, Valentine RJ, et al : Remote vascular catastrophes after neurovascular interventional therapy for type 4 Ehlers-Danlos Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 ; 21 : 974-976
- 17) Zilocchi M, Macedo TA, Oderich GS, et al : Vascular Ehlers-Danlos syndrome : imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007 ; 189 : 712-719
- 18) Ong K, Perdu J, De Backer J, et al : Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome : a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1476-1484
- 19) 田口宏一, 湊 正意, 佐藤富志史他 : 横行結腸憩室穿孔をきたしたEhlers-Danlos症候群の1救命例. *砂川病医誌* 1997 ; 14 : 45-47
- 20) 濱 公治, 砂田圭二郎, 山本博徳他 : 大腸内視鏡施行後に結腸憩室穿孔を来したEhlers-Danlos症候群の1例. *Prog Dig Endosc* 2007 ; 71 : 104-105
- 21) Omori H, Hatamochi A, Koike M, et al : Sigmoid Colon Perforation Induced by the Vascular Type of Ehlers-Danlos Syndrome : Report of a Case. *Surg Today* 2011 ; 41 : 733-736
- 22) 神 寛之, 小山 基, 諸橋 一他 : 直腸穿孔をきたした血管型Ehlers-Danlos症候群の1例. *臨外* 2013 ; 68 : 1372-1376
- 23) 山本悠史, 清水哲也, 関戸 仁他 : 小腸穿孔をきたしたEhlers-Danlos症候群の1例. *神奈川医会誌* 2013 ; 40 : 1-4
- 24) 照井慶太, 籠持 淳, 光永哲也他 : 小児期に大腸穿孔を繰り返した血管型Ehlers-Danlos症候群の1例. *日小外会誌* 2014 ; 50 : 96-102
- 25) 安藤知史, 愛甲 聡, 前田真悟他 : 下行結腸穿孔を契機に診断された血管型Ehlers-Danlos syndromeの1例. *日腹部救急医会誌* 2015 ; 3 : 939-943
- 26) 尾崎友理, 平松聖史, 関 崇他 : 血管型Ehlers-Danlos症候群にS状結腸穿孔性腹膜炎を併発した1例. *日腹部救急医会誌* 2017 ; 37 : 99-102
- 27) Kanaka S, Yamada T, Matsuda A, et al : Successful multidisciplinary management of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Clin J Gastroenterol* 2022 ; 15 : 146-150

A CASE OF VASCULAR EHLERS-DANLOS SYNDROME RESULTING IN DEATH FROM A RUPTURED ANEURYSM AFTER COLONIC PERFORATION

Keita MISU¹⁾, Takanori SAKAGUCHI¹⁾, Kohnosuke OHTAKA²⁾, Akihiro UNO¹⁾,
Atsuko FUKAZAWA¹⁾, Keigo MATSUMOTO¹⁾ and Shohachi SUZUKI¹⁾
Departments of Gastroenterological Surgery¹⁾ and Pediatrics²⁾, Iwata City Hospital

A 20-year-old-woman was admitted to our hospital due to lower abdominal pain, with suspected repeat ovarian bleeding. Two days later, she underwent emergent laparotomy for suspected colonic perforation. Since the serosal surface, as well as the colonic stump, was very fragile, and refractory oozing bleeding and subserosal hematomas were seen, open abdominal management was performed. Two days later, the abdominal wall was closed by suture, and a transverse colostomy was created after confirming neither bleeding nor organ necrosis. Although the patient's postoperative course was uneventful, sudden bleeding via the drainage tube was found 7 days after re-operation. Contrast-enhanced CT and angiography showed rupture of the left gastric artery and an aneurysm of the common hepatic artery. Coil embolization was successfully performed. However, the patient died due to repeat intra-abdominal bleeding just after re-admission to the intensive care unit. This patient was finally diagnosed as having vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS) genetically and clinically by the major criteria of colon perforation and intra-abdominal aneurysm, as well as the minor criteria of joint hypermobility and dislocation. This rare case of vEDS is presented along with a review of the relevant literature.

Key words : vascular Ehlers-Danlos syndrome, colon perforation, aneurysm rupture