

200906150A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ロイス・ディーツ症候群の
診断基準作成に向けた臨床所見の収集と
治療成績の検討

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森崎 裕子

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

ロイス・ディーツ症候群の診断基準作成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	1
森崎 裕子 国立循環器病センター (H22.4.1より「国立循環器病研究センター」に改称)	
(資料1) 疾患紹介パンフレット	11
(資料2) GeneReview日本語訳(GeneReviewJapan)	13
(資料3) 小児科用アンケート調査用紙	29
(資料4) 小児整形外科用アンケート調査用紙	30
(資料5) LDS所見シート	31
(資料6) 日本小児整形外科学会評議員への質問票調査結果	33

II. 分担研究報告

1. 愛知県におけるロイス・ディーツ症候群小児患者の実態の研究	35
水野 誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院	
2. ロイス・ディーツ症候群関連疾患の遺伝子解析	39
森崎 隆幸 国立循環器病センター研究所	
3. ロイス・ディーツ症候群の臨床像に関する検討	45
坪 宏一 日本医科大学付属病院 集中治療室	
4. 国立循環器病センター血管内科受診症例の臨床的研究	47
塘 義明 国立循環器病センター心臓血管内科	
5. ロイス・ディーツ症候群の小児症例の臨床的研究	49
古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	
6. 国立循環器病センター小児科受診症例の臨床的研究	55
白石 公 国立循環器病センター小児循環器部	
7. ロイス・ディーツ症候群の画像所見に関する研究	57
東 将浩 国立循環器病センター放射線診療部	
8. ロイス・ディーツ症候群に伴う大動脈病変に対する外科治療経験に 関する研究	59
荻野 均 国立循環器病センター心臓血管外科	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
---------------------	----

ロイス・ディーツ症候群の診断基準作成に向けた臨床所見の収集と

治療成績の検討

研究代表者 森崎 裕子

国立循環器病センター研究所 バイオサイエンス部

(H22.4より 国立循環器病研究センター 分子生物学部 に改称)

研究要旨

ロイス・ディーツ症候群 (Loeys-Dietz syndrome: LDS) は TGF- β 受容体(*TGFBR1*/*TGFBR2*)の遺伝子変異による常染色体優性遺伝性結合織疾患として近年新規に提唱された疾患で、大動脈病変を主に特徴的な全身症状を伴う。一般的には、LDSは、マルファン症候群 (Marfan syndrome: MFS) 等、類縁の結合織疾患に比べてより若年で大動脈瘤や動脈解離を発症する傾向があり、若年期からより慎重な心血管系管理が必要であるとされている。しかし、臨床症状からは、類縁の結合織疾患との鑑別はしばしば容易でなく、診断は遺伝子解析によるところが大きいのが現状である。そのため、疾患頻度や患者数の把握も不十分であり、また、効果的な内科的・外科的治療法の選択基準も不明である。また、一部に2型マルファン症候群 (MFS II) と従来呼ばれていた疾患群を含み、MFSの臨床的診断基準である Ghent 基準を満たす症例もあることから、LDSとMFSとの異同性がしばしば問題となっており、現時点でも、各国の研究者間で統一した見解はない。こうしたLDSに関する状況をふまえ、申請者らは、本邦におけるLDSの診断および治療の現状についての調査研究を開始した。その中で、①LDSという疾患自体ほとんど認知されておらず、多くの患者は、MFSやエーラスダノンロス症候群(EDS)、Shprintzen-Goldberg症候群(SGS)など類縁の疾患として診断、管理されている可能性が高く、②そのために一部の症例では必要な心血管系の管理が十分にされていない可能性もあること、③中には、MFSとは明らかに異なる所見を呈し、また、血管系よりむしろ側彎等の整形外科的病変が主病変である症例もあること、④LDSの疾患臨床像は非常に幅広く、一部の症例では、MFSと酷似した所見を呈し現行のMFSの診断基準を満たす症例も少なくないが、そのような症例でも、詳細に所見を検討することにより、多くの場合はLDSに特徴的な所見を認めること、などの事実が判明した。また、治療については、ほとんどの症例においてマルファン症候群に準じた治療が施されていたが、大動脈病変については、大動脈解離例については、全例で複数回の手術を要し、かつ40%以上が大動脈全置換となっているのに対し、大動脈弁輪拡張症に対し非解離時に自己弁温存大動脈基部置換術が施行された例は、全例、その後解離を発症しておらず、大動脈解離発症前の早期の手術介入がLDS患者の予後を改善すると考えられた。

研究分担者（50音順）

坪 宏一	日本医科大学医学部	助教
荻野 均	国立循環器病センター心臓血管外科	部長
古庄 知己	信州大学医学部	講師
白石 公	国立循環器病センター小児循環器科	部長
塘 義明	国立循環器病センター心臓血管内科	医長
東 将浩	国立循環器病センター放射線科	医長
水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー	部長
森崎 隆幸	国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部	部長

研究協力者（50音順）

伊庭 裕	国立循環器病センター心臓血管外科	医師
河野 淳	国立循環器病センター放射線科	医師
松本 直通	横浜市立大学医学部	教授

A. 研究目的

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は、TGF- β 受容体 (*TGFBR1/TGFBR2*) の遺伝子変異により発症し、大動脈病変とともに特徴的な全身症状を伴う結合織疾患として 2005 年に新規に提唱された疾患である。当初より、一部に 2 型マルファン症候群 (MFS II) と従来呼ばれていた疾患群を含み、マルファン症候群 (MFS) との異同性が問題となっており、現時点でも、各国の研究者間で統一した見解はない。現行の MFS の臨床的診断基準である Ghent 基準を満たす症例も多く、その意味では、LDS も MFS に含め、MFS の原因遺伝子として、*FBN1* と *TGFBR1/TGFBR2* があるとすべきであるという意見にも妥当性はある。一方、一部

の症例においては、*FBN1* 遺伝子変異による MFS とは臨床的に明らかに異なる病型を呈する症例も多く、特に生命予後に関わる大動脈病変の進行が、LDS では MFS より早い、という研究結果もあり、治療管理の上からも MFS と LDS とを区別すべきであるという意見には説得力がある。

こうした現状をふまえ、今回の研究では、LDS とその他のマルファン症候群 (MFS) 等類縁の結合織疾患の臨床像を、臨床所見、自然歴を含めて集積し、遺伝子診断で確定した *TGFBR1/TGFBR2* 遺伝子変異による LDS 症例を対象として、MFS との間の臨床的異同性を検討することにより、LDS に特徴的な所見を検索することを第一の目的とした。

第二の目的として、LDS の疾患頻度や患

者数の把握があげられたが、そのためには、多くの LDS 症例について検討することが必要であったが、LDS は、2005 年に新規に提唱された疾患であり、前述のごとく、その臨床像も明らかでないことから、現時点では、診断は遺伝子解析によるしか方法がないのが現状であり、全世界的に見ても報告症例数は 100 例に満たない。また、これまでの症例の検討から見ても、成人例のほとんどは大動脈合併症をきっかけとして診断されており、血管合併症や家族歴のない症例については、未診断例がほとんどであることが予測された。そこで、今回の班研究では、一般臨床医における疾患認知度を高めると同時に、未診断症例数の把握を行うことを目的にした質問票調査を、まず比較的所見の得やすい小児症例について検討した。

本研究は、最終的には、LDS の臨床的診断および治療のガイドラインの作成を目的としており、そのための土台作りを初年度で行った。

B. 研究方法

I. アンケート調査（森崎裕・水野）

(1) 疾患紹介パンフレットとアンケート
一般臨床医向けの疾患紹介パンフレットを作成し、アンケートとともに専門医療機関および専門医などへ配布した（資料 1）。また、米国 NIH の希少遺伝性疾患の医療関係者向け情報サイトである GeneReview の日本語訳を作成しインターネット上に公開した。（資料 2）

(2) 解析対象と方法

LDS の疾患頻度や患者数の把握については、今回の班研究では特に小児例につい

て重点的に行った。

小児症例一般については、全国調査の前のパイロットスタディとして、愛知県の小児専門医療施設の小児循環器、小児整形外科を対象に、疾患頻度調査を行った。

また、小児例の場合、骨格系所見が主症状であることが多いことより、小児整形外科を受診する機会が多いことが予想された。したがって、小児整形外科専門医における疾患認知度および対象患者数を把握するため、全国の小児整形外科学会評議員に対し、疾患紹介パンフレットおよび質問票を送付し、質問票調査を実施した。

a) 愛知県内の小児専門医療施設

愛知県において、本症候群患児を診察する機会が多いと考えられる、大学医学部附属病院及び小児病院の小児循環器医、小児整形外科医、ベッド数 500 以上の総合病院の小児循環器担当医、療育施設の小児整形外科医及び小児科医、計 19 施設 28 名を対象に、疾患紹介パンフレットとともにアンケート用紙（資料 3）を送付し、記名自記式質問票調査を実施した。（水野）

b) 小児整形外科学会評議員

2009 年 11 月 18 日～12 月 20 日、全国の小児整形外科学会評議員 108 名を対象に疾患紹介パンフレットとともにアンケート用紙（資料 4）を送付し、無記名自記式質問票調査を実施した。調査票は、郵送あるいは FAX にて回収した。（森崎裕）

II. 遺伝子解析（森崎隆）

(1) 解析対象

対象は、国立循環器病センターおよび他の協力関係病院よりマルファン症候群

(MFS)あるいはロイス・ディーツ症候群(LDS)の疑いで遺伝子解析を依頼された症例256例(無症候性家族は除く)、そのうち、発端者は207例、症候性家族は49例であった。発端者の検査時の臨床診断は、MFS 198例、LDS 9例であった。

(2) 解析方法

a) ゲノムDNA解析:末梢血液リンパ球より抽出したゲノムDNAを用い、*FBN1*/*FBN2* / *TGFBR1*/*TGFBR2*の各遺伝子について以下の解析を行った。

① Exonic PCR-direct sequencing 解析

② MLPA(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)解析

b) mRNA解析:手術時の摘出大動脈あるいは皮膚生検より得られた患者由来組織、およびこれらより樹立した初期培養細胞から抽出したmRNAを用い、*FBN1*遺伝子、*TGFBR2*遺伝子、*COL3A1*遺伝子の各翻訳領域について、RT-PCR法にて増幅し、直接シーケンス法にて配列解析を行った。

Ⅲ. 臨床像の検討

a) 内科的所見の検討(森崎裕・塘・坪・白石・古庄・水野)

共通の所見シート(資料5)を用い、これまでに関連研究施設にてLDSと診断された34症例のうち、詳しい所見の得られた29例(内科19例、小児科11例)についての臨床データの集積を行った。

b) 放射線学的所見の検討(東)

遺伝子解析にてLDSと診断された国立循環器病センター患者11例について、CTを用いた解析を行った。また、年齢性別を一

致させたMFS患者20例との所見の比較を行った。

c) 外科的所見の検討(荻野)

遺伝子解析にてLDSと診断された国立循環器病センター患者11例の手術例について、外科的検討を行った。

C. 研究結果

I. アンケート調査

a) 愛知県内の小児専門医療施設の医師を対象とした疾患頻度調査

(詳細は、分担研究報告書(水野)に記載)質問紙送付数28件中、有効回答21件を得た。これらの施設において、診断確定例2例、臨床所見よりLDSが強く疑われる4例、計6件を得た。この結果より、愛知県内におけるLDSの有病率は、小児約10万人に1人と推定された。

b) 日本小児整形外科学会評議員108名への質問票調査

最初に患者を診察する可能性が高い小児科領域として、小児整形外科を想定し、日本小児整形外科学会評議員108名を対象に質問票調査を送付し、50名より回答を得た。(回収率46.3%)うち、期限内に回答を得た49名について解析した。

(解析結果の詳細については、資料6参照)

① LDSの疾患名を知っている対象者は16.0%であり、そのうち実際に診断経験があるのは、わずか3名であった。

② LDSの疾患名の疾患名を今回のアンケートで知ったという医師の中で、実際にLDSの可能性が非常に高いと思われる患者を診察した経験があるという医師が3名いた。

③ ①②の6名の医師で、計12名のLDS

患者の存在が確認された。(うち、9 症例については遺伝子診断済み)

- ④ その他、LDS の疑いがあると思われた患者の総症例数は、61 例であった。
- ⑤ これらの LDS 疑いの患者を診察している医師では、マルファン症候群患者の診察経験数が多いほど LDS 疑い患者の経験数も多かった。
- ⑥ 疾患名既知の有無や専門分野に関わらず、LDS 疑い患者 (12%) および非典型マルファン症候群患者 (35%) の診察経験があった。これらより潜在的 LDS 患者は整形外科にて診察されている可能性が示唆された。

II. 遺伝子解析

(詳細は、分担研究報告書 (森崎) に記載)

国立循環器病センターおよび他の協力関係病院よりマルファン症候群 (MFS) あるいはロイス・ディーツ症候群 (LDS) の疑いで遺伝子解析を依頼された症例 256 例の解析では、*FBN1* 遺伝子変異を 174 例、*FBN2* 遺伝子変異を 2 例、*TGFBR1* 遺伝子変異を 12 例、*TGFBR2* 遺伝子変異を 15 例、*COL3A1* 遺伝子変異を 2 例において検出した。発端者 207 例の解析では、*FBN1* 遺伝子変異 134 例、*FBN2* 遺伝子変異 2 例、*TGFBR1* 遺伝子変異 10 例、*TGFBR2* 遺伝子変異 13 例であった。(図 1)

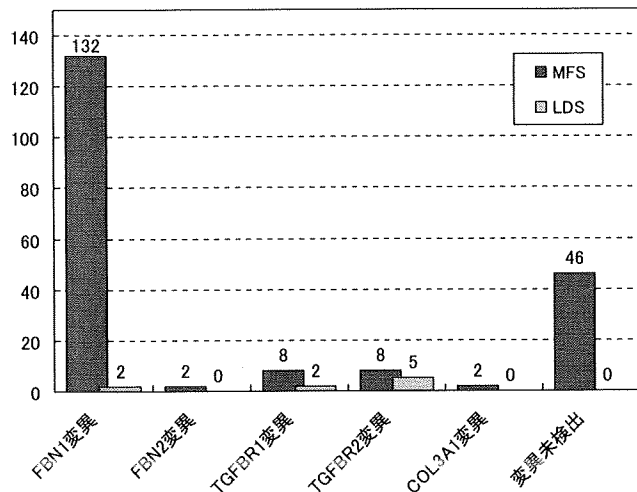


図 1. 発端者 207 例で検出された遺伝子変異
MFS: マルファン症候群の疑い (198 例)
LDS: ロイス・ディーツ症候群 (9 例)

臨床的に MFS(疑い)と診断されていた発端者 198 例のうち、実際に *FBN1* 遺伝子変異が同定されたのは、132 例 (66.7%) であり、一方、16 例では *TGFBRs* 遺伝子変異 (*TGFBR1* 遺伝子変異 8 例、*TGFBR2* 遺伝子変異 8 例)を検出し、LDS であることが判明した。これら、16 例について、臨床像を再検討したところ、臨床所見情報が不十分な 1 例を除いて、全例、LDS の診断がより適当であると考えられた。また、このうち 6 例 (*TGFBR1* 遺伝子変異 1 例、*TGFBR2* 遺伝子変異 5 例) (6/16=37.5%) は、MFS の診断基準である Ghent 診断基準を満たしていた。

MFS が疑われ、実際に遺伝子解析により変異の同定された患者の中で、*TGFBRs* 遺伝子変異の占める割合は、10.8%であり、MFS 患者の約 1 割が、実際には LDS である可能性が示唆された。

一方、顔貌所見や血管蛇行所見より臨床的に LDS と考えられた 9 症例の解析では、2 例で *TGFBR1* 遺伝子変異、5 例で *TGFBR2* 遺伝子変異を検出したが、2 例では *FBN1* 遺伝子変異を認めた。このうち、1 例については、家族解析により、同 *FBN1* 遺伝子変異の有無と一致して、MFS 様所見が他の親族に認められたことより、同変異が病原性変異である可能性が極めて高いことが示された。また、他の一例は、遺伝子項目を含めると MFS の Ghent 診断基準も満たしていたため、臨床的にも MFS であると診断した。

III. 臨床像の検討

- a) 内科的所見の検討(森崎裕・塘・坏・

本邦にて LDS の遺伝子解析を行っている 4 施設と連携し、遺伝子解析により診断が確定している 34 例のうち、詳しい臨床所見の得られた 29 例について臨床所見の比較検討を行った。小児例 (15 歳未満) は 10 例で、骨格系病変を主症状として医療機関を受診し、うち 3 例は MFS、3 例は Shprintzen-Goldberg 症候群と診断され加療されていた。成人例 19 例では、大動脈解離を契機として診断された例が多く (15 例)、18 例が MFS と診断されていたが、解離発症はより若年 (平均 33 才 (16-51 才)) の傾向が見られ、早期からの介入が必要であることが示唆された。

得られた臨床像は、MFS と比べ、血管外所見も含めてより多彩であった。特に頻度の高かった LDS 特徴的所見は、眼間解離 (89%)、二分口蓋垂 (68%) であり、さらに、これまで関連症状として認識されていなかった網膜病変 (59%) やアレルギーをはじめとした免疫系異常 (65%) も高頻度で認めた。

b) 放射線学的所見の検討 (東)

(詳細は、分担研究報告書 (東) に記載)

遺伝子解析にて LDS と診断された国立循環器病センター患者 11 例について、年齢性別を一致させた MFS 患者 20 症例 (遺伝子診断済み) と比較し、特徴的 CT 画像所見をまとめた。

- ① 大動脈基部拡張は全症例に認めた。
- ② 大動脈解離は、年齢とともに有病率が上昇した。
- ③ 椎骨動脈の蛇行は全例に存在した。
- ④ 分枝血管の瘤は、MFS よりも多い傾向にあった。
- ⑤ LDS の硬膜囊比 (DSR) は、正常例

に比し大きかったが、MFS と比較すると、小さい傾向にあった。

c) 外科的所見の検討 (荻野)

(詳細は、分担研究報告書 (荻野) に記載)

11 例の患者に対し、計 26 回の手術が施行された (他院での手術歴 4 回を含む)。当センターで施行した 22 回の手術内容の内訳は以下の通りであった。

大動脈基部置換術	11 例
(うち自己弁温存術式 7 例)	
弓部大動脈置換術	4 例
下行大動脈置換術	2 例
胸腹部大動脈置換術	4 例
腹部大動脈置換術	1 例

手術死亡は認めなかった。大動脈解離例は 7 例 (63%) で、解離発症後は段階的に大動脈人工血管置換術が必要となり、平均 3.1 回の手術を受けており、うち 3 例 (43%) は大動脈全置換状態であった。非大動脈解離症例 4 例 (37%) はいずれも大動脈弁輪拡張症に対する手術が施行され、自己弁温存大動脈基部置換術を施行後は大動脈解離の発症を認めなかった。遠隔死亡は、不整脈と考えられる突然死を 1 例認めた。5 年生存率、10 年生存率はいずれも 91.1% であった。

D. 考察

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は、2005 年に新規に提唱された疾患であり、疾患認知度が低く、また症例報告数が少ないこともあり、臨床症状・自然歴・治療も含めてその全体像は明らかにされていない。また、一部には、マルファン症候群 (MFS) の診断基準を満たす症例もあり、両者の鑑別は、現時点では、遺伝子診断によるところが大

きい。そこで、今回の研究では、①LDSの疾患頻度調査にむけてのLDSの疾患概念の紹介周知と基礎データ収集、②遺伝子診断された症例の臨床像の把握と有効な治療法の検討にむけて基礎データ収集、について重点的に調査した。

まず、疾患認知度を高める手段として、米国NIHの希少遺伝性疾患の医療関係者向け情報サイトであるGeneReviewの日本語訳を作成しインターネット上に公開するとともに、その情報も盛り込んだ一般臨床医向けの疾患紹介パンフレットを作成し、アンケートとともに配布した。アンケートの配布対象としては、①疾患頻度調査もかねて、愛知県内の小児専門医療施設、②骨格系症状を初期症状として医療機関を訪れる可能性のある診療科としての小児整形外科専門医、の2つを選んだ。

①②の疾患認知度の調査結果では、「病名を聞いたことがある」のは小児整形外科医の16%、小児科医の42%に過ぎなかった。

「疑わしい患者を診察したことがある」との回答がそれぞれ36%、41%より得られ、非常に稀な疾患ではない(計算上は1/100,000人)一方、未診断のために適切な治療や介入がされていない患者も多い可能性が示唆された。興味深いデータとしては、疾患を認知している医師数は少なかったが、認知している医師のうち、約半数の医師は複数例を経験しており、やはり、非常に稀な疾患ではないと予測された。

また、①の結果、LDSの小児における有病率はMFSの10%程度で、小児10万人につき1人程度と予想された。また、小児期には明らかな外表症状を欠くために成人になるまで診断されない症例もあることが予想され、全体としての有病率は、5~10万人に1人と推測された。この結果は、Ⅲ)

遺伝子解析の結果(MFS類縁疾患を疑われる患者(発端者)の約11%がLDS、また、*FBN1*変異:*TGFBR*変異=6:1)にはほぼ一致した。一方、従来いわれていた、「LDSはMFSの5%程度」という数値よりは高い可能性が示された。

以上より、医療従事者に疾患が認知されれば、患者数はかなり多くなるものと予想された。早期診断が、血管系予後の改善に結びつく可能性が極めて高いことより、今後さらに疾患認知度を高めていく必要性があると考えられた。

遺伝子解析結果と臨床像の解析では、初期診断でMFS(疑い)と診断されていた発端者198例のうち、実際に*FBN1*遺伝子変異が同定されたのは、132例(66.7%)であり、一方、16例(8.1%)では*TGFBRs*遺伝子変異(*TGFBR1*遺伝子変異8例、*TGFBR2*遺伝子変異8例)を検出したこと、逆に、臨床的にLDSと考えられた9症例の解析では、*TGFBRs*遺伝子変異を7例で検出したが、2例では*FBN1*遺伝子変異を認めたこと、*TGFBRs*変異例6例(*TGFBR1*遺伝子変異1例、*TGFBR2*遺伝子変異5例)($6/16=37.5\%$)は、MFSの診断基準であるGhent診断基準を満たしていた。また、本邦の他機関で解析した症例を含め多29症例の検討でも、11例(37.9%)が、臨床的にもGhent診断基準を満たしており、現行の診断基準では、LDSとMFSを鑑別できないことが明らかとなった。しかし、Ghent診断基準を満たしている11例のうち、10例で眼間解離を、少なくとも5例で動脈蛇行や小動脈瘤などのLDSに特徴的な所見を認めており、これらの所見が、鑑別診断上、重要であることが示唆された。

本邦での29例のうち、小児例(15歳未満)は10例で、骨格系病変を主症状として

医療機関を受診し、うち3例はMFS、3例はShprintzen-Goldberg症候群と診断され加療されていた。成人例19例のうち、10例は、大動脈解離を発症してはじめて診断（多くはMFSと診断）されている。また、解離発症はより若年（平均33才（16-51才））の傾向が見られ、早期からの介入が必要であることが示唆された。さらに、これらの成人例の所見を詳細に見ていくと、明らかな骨格系所見（胸郭異常、側彎、眼間解離）のいずれかを有する症例は89%、複数有する症例は59%であり、これらの症例では、注意深い観察による早期診断において適切な管理がなされていれば解離を回避し得た可能性が高い。

得られた臨床像は、MFSと比べ、血管外所見も含めてより多彩であった。特に頻度の高かったLDS特徴的所見は、眼間解離（89%）、二分口蓋垂（68%）であり、さらに、これまで関連症状として認識されていなかった網膜病変（59%）やアレルギーをはじめとした免疫系異常（65%）も高頻度で認められた。

また、今回の解析では症例数が少なく検討に加えなかったが、新生児期発症のLDSは、非常に重症で予後の悪い例も含んでいた。その所見は、いわゆる新生児マルファン症候群とも、特に血管症状において異なっており、さらに症例数を増やして検討することが必要であると考えられた。

診断学的な検査としては、遺伝学的診断とともに、頸部動脈MRAによる動脈蛇行所見が有効である（検出率88%）ことが、国循環患者を対象とした画像学的検討で示された。

治療法の検討においては、全例において、MFSに準じた内科的・外科的治療がなされていたが、大動脈合併症については、MFS

に比べて若年発症で、一旦解離すると早期に大動脈全置換が必要となる症例が多い傾向を認めた。解離を発症する前に大動脈基部置換を行った症例では、その後の解離の発症を認めていない。大動脈弁閉鎖不全が無いが、あっても軽度である時期では、人工弁を使用しない自己弁温存基部置換術が施行できる場合が多く、その結果、抗凝固療法から解放されるなど、術後の高いQOLを得られる可能性が高い。したがって、LDSにおいても、定期的な血管系の内科的管理と、より早期の手術介入により、適切な時期に適切な治療を施すことが望ましいと考えられた。

E. 結論

LDSは新規に提唱された疾患であり、疾患認知度はまだ低く、未診断例も多いが、決して稀な疾患ではなく、類縁のMFSの約10%程度であり、MFSの有病率から推測して、5万人に1人と推測された。

今回の調査研究の解析結果を見る限り、LDSとMFSとは、臨床所見や臨床経過からみても明らかに異なる疾患概念であるが、一部の所見については確かにオーバーラップするものもあり、現行のMFS診断基準では、MFSとLDSを鑑別することは不可能である。一方で、血管症状の進行や治療管理が異なることを考えても、この両疾患をきちんと鑑別することは必要であり、新たな診断基準の作成が急務であると考えられた。

治療的な観点からは、LDSは、適切な疾患管理により大動脈解離等の重篤な合併症を予防することが可能であり、患者のQOLと予後の改善のためには早期診断と適切な介入が必須であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (H21.6.~H22.3.)

<論文発表>

1. Morisaki H, Akutsu K, Ogino H, Kondo N, Yamanaka I, Tsutsumi Y, Yoshimuta T, Okajima T, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki T: Mutation of ACTA2 gene as an important cause of familial and nonfamilial nonsyndromic thoracic aortic aneurysm and/or dissection (TAAD). Hum Mutat.(30) p.1406-1411. (2009)
2. 森崎裕子, 森崎隆幸: Loeys-Dietz 症候群. 小児科.(50) p.1077-1082. (2009)
3. 森崎裕子, 森崎隆幸: Marfan 症候群—遺伝子変異・治療法についての最近の知見. 日本小児循環器学会雑誌. (2009)
4. 森崎隆幸, 森崎裕子: マルファン症候群・類縁疾患に対する遺伝子診断と TGF- β の意義. 呼吸と循環.(57) p.1141-1146. (2009)
5. Hashida N, Ohguro N, Morimoto Y, Oiki E, Morisaki H, Morisaki T, Tano Y: Ultrastructural appearance of iris flocculi associated with a thoracic aortic aneurysm and dissections. Br J Ophthalmol.(93) p.1409-1410. (2009)
6. Muramatsu Y, Kosho T, Magota M, Yokotsuka T, Ito M, Yasuda A, Kito O, Suzuki C, Nagata Y, Kawai S, Ikoma M, Hatano T, Nakayama M, Kawamura R, Wakui K, Morisaki H, Morisaki T, Fukushima Y: Progressive

aortic root and pulmonary artery aneurysms in a neonate with Loeys-Dietz syndrome type 1B. Am J Med Genet A.(152A) p.417-421. (2010)

7. Kono A, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Tsutsumi Y, Akutsu K, Naito H, Sugimura K: High Prevalence of Vertebral Artery Tortuosity of Loeys-Dietz Syndrome in comparison with Marfan Syndrome. Jpn J Radiol. (2010)
8. Akutsu K, Morisaki H, Okajima T, Yoshimuta T, Tsutsumi Y, Takeshita S, Nonogi H, Ogino H, Higashi M, Morisaki T: Genetic Analysis of Young Adult Patients with Aortic Disease Not Fulfilling the Diagnostic Criteria for Marfan Syndrome. Circ J. (2010)
9. 森崎裕子, 「マルファン症候群」, 脈管専門医のための臨床脈管学. 2010, メディカルトリビューン. p. 296-298.

<学会発表>

1. Kono A, Higashi M, Nakazawa T, Hori Y, Kanzaki S, Fukuda T, Yamada N, Naito H, Morisaki H, Morisaki T, Yoshimuta T, Okajima T, Tsutsumi Y. CT Angiography Findings of Loeys-Dietz Syndrome. 3rd Congress of Asian Society of Cardiovascular Imaging. (Tokyo) 2009.6.5-9
2. 湊谷謙司, 均 荻, 均 松, 佐々木啓明, 田中裕史, 佐藤俊輔, 敦 入, 尾田達哉, 荒金茂樹, 齋藤正博, 小林順二郎. Marfan 症候群に対する外科治療. 第 52 回関西胸部外科学会学術集会. (岡山) 2009.6.5
3. 古庄知己. 周産期医療における臨床遺伝の関わり—染色体異常症を中心に—.

- 2009 年度総合周産期母子医療センター研修会.(沖繩) 2009.6.26
4. Tanaka H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H. Long-term Outcome of aortic valve sparing procedures in connective tissue disorder. 5th Biennial Meeting of the SHVD. (Berlin) 2009.6.28
 5. 古庄知己, 赤澤陽平, 元木倫子, 隆 清, 高橋淳, 相澤万象, 伊澤淳, 笠井宏樹, 池田宇一, 和田有子, 純 天, 山下浩美, 玉井真理子, 和田敬仁, 関島良樹, 櫻井晃洋, 河村理恵, 涌井敬子, 森崎裕子, 森崎隆幸, 福嶋義光. 遺伝子検査を活用した Marfan 症候群のマネジメント. 第 33 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会.(兵庫) 2009.7.24-26
 6. 坏宏一, 森崎裕子, 岡島年也, 吉牟田剛, 塘義明, 野々木宏, 東将浩, 荻野均, 森崎隆幸. マルファン症候群患者における大動脈解離の発症. 第 57 回日本心臓病学会学術集会.(札幌) 2009. 9.18
 7. 佐藤俊輔, 均 荻, 小林順二郎, 八木原俊克. 妊娠中に体外循環を用いた大動脈手術を必要とした遺伝性結合異常疾患の二症例. 第 57 回日本心臓病学会総会.(札幌) 2009.9.20
 8. 田中裕史, 均 荻, 均 松, 湊谷謙司, 佐々木啓明. 結合織異常を合併した大動脈基部拡張症に対する自己弁温存大動脈基部置換術. 第 57 回日本心臓病学会総会.(札幌) 2009.9.20
 9. 森崎裕子. 遺伝性大動脈疾患の管理と治療: 現状と問題点. 第 54 回日本人類遺伝学会(東京) 2009.9.25
 10. 森崎隆幸. 多科管理の必要な遺伝性疾患の現状と問題点. 日本人類遺伝学会第 54 回大会.(東京) 2009.9.25
 11. 小野晶子, 森崎裕子, 森崎隆幸. 遺伝性大動脈疾患の遺伝学的検査と診療: 遺伝診療・遺伝カウンセリングの課題. 日本人類遺伝学会第 54 回大会.(東京) 2009.9.25
 12. 古庄知己, 福井大祐, 越川めぐみ, 田口智博, 永井英雄, 國井英治, 倉谷徹, 金田眞理, 鳴海洋子, 櫻井晃洋, 関島良樹, 河村理恵, 涌井敬子, 淳 渡, 淳 篠, 福嶋義光. 血管型エーラスダンロス症候群 9 症例の臨床的検討. 第 54 回日本人類遺伝学会.(東京) 2009. 9.24-26
 13. Morisaki H, Akutsu K, Ogino H, Kondo N, Yamanaka I, Tsutsumi Y, Yoshimuta T, Okajima T, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki K, Tanaka H, Ueda H, Morisaki T. Mutation of ACTA2 Gene as a Major Cause for Non-Syndromatic Thoracic Aortic Aneurysm and/or Dissection in both Familial and Sporadic Cases. 59th American Society of Human Genetics. (Honolulu) 2009.10.21
 14. Kono A, Higashi M, Nakazawa T, Kanzaki S, Fukuda T, Yamada N, Naito H, Morisaki H, Morisaki T, Tsutsumi Y. Loey's-Dietz Syndrome: Pictorial Review. 95th Radiological Society of North America. (Chicago) 2009.11.29-12.4
 15. 森崎裕子. 遺伝性大動脈疾患の遺伝子診療. 第 15 回信州遺伝子診療研究会.(松本) 2010.1.22
 16. 古庄知己. 信大病院におけるマルファン症候群の遺伝子診療. 第 15 回信州遺伝子診療研究会.(松本) 2010.1.22
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Loeys-Dietz 症候群の疾患概要

診断のポイント

- 身体所見はマルファン症候群に似ているが、水晶体亜脱臼は認めない。高身長やクモ状指は必ずしも伴わず、骨格系の症状が軽微な場合もある。
- 小児期より高度の血管症状（大動脈・中小動脈）や動脈の蛇行を認める。あるいは大動脈解離の家族歴がある。
- 眼間解離（両目の間隔が開いている）、二分口蓋垂、口蓋裂などを認めることがある。

注）マルファン症候群と診断されていることも多く、臨床症状からマルファン症候群と診断された患者の約5～10%が遺伝子検査によりLoeys-Dietz症候群と判明している。

骨格系

脊椎・胸郭（図1・2）	側弯・漏斗胸あるいは鳩胸・頸椎不安定症
顔貌（図3）	眼間解離（眼と眼の間が開いている）・斜視・頭蓋早期癒合症による頭蓋変形・二分口蓋垂など
関節（図4）	先天性内反足・柔らかい関節（関節過可動性）
その他	細く長い指・マルファン症候群様体型（痩せて手足が長い）など

図1
マルファン症候群様体型¹⁾

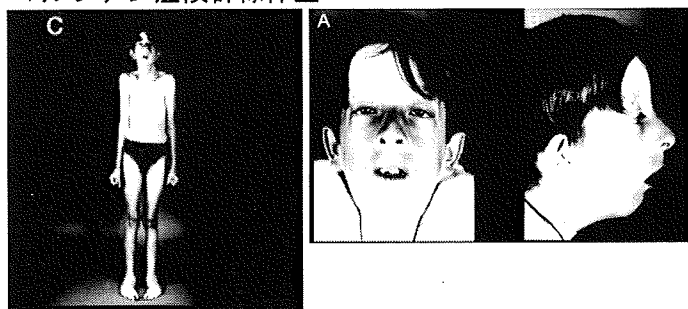


図2
頸椎不安定性²⁾

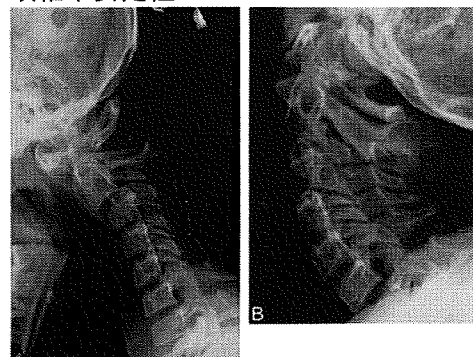


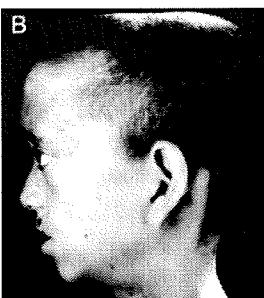
図3
眼間解離³⁾⁴⁾



斜視³⁾

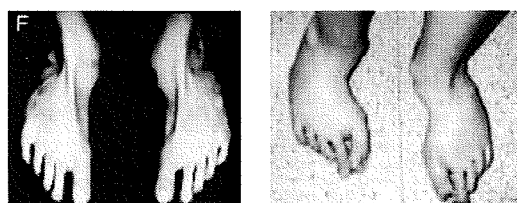


二分口蓋垂³⁾



頭蓋骨早期癒合による舟状頭蓋¹⁾

図4 内反足¹⁾⁴⁾



長い指¹⁾



心血管系

大動脈瘤・解離 (図 5)

バルサルバ洞の部分での大動脈拡張、大動脈解離及び破裂、肺動脈近位部拡大。マルファン症候群に比べて、より若年で発症し、また小さな径でも解離にいたる場合がある。

動脈の蛇行 (ねじれたり、
巻いたりする)・動脈瘤
(図 6)

椎骨動脈、頸動脈、大動脈の蛇行を高頻度に認める。また、上腸間膜動脈、鎖骨下動脈などの中小動脈にも動脈瘤を認めることがある。

その他

脳動脈瘤・僧帽弁逸脱症・先天性心奇形 (ASD、PDA、二尖弁、他) など

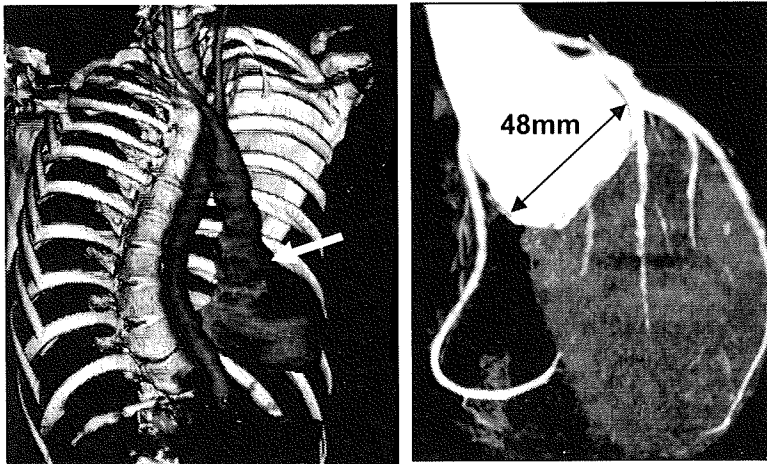


図 5 胸部上行大動脈瘤 (19 才 自験例)
側彎も認める。矢印 : Valsalva 洞拡大

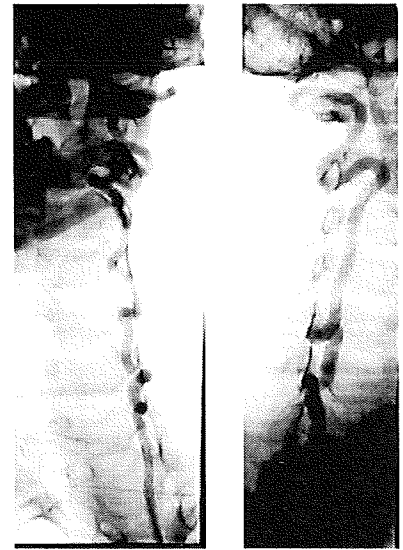


図 6 椎骨動脈の蛇行⁵⁾

(参考文献)

- 1) Ades LD. et al *Am. J. Med. Genet.* (2006)
- 2) Rodrigues VJ *AJNR* (2009)
- 3) Loeys B. et al *Nature Genetics* (2005)
- 4) Loeys B. et al *NEJM* (2006)
- 5) Law C.J. et al *J. Med. Genet.* (2006)

その他 (時に認めることがある所見)

皮膚	皮下脂肪に乏しく、静脈が透けて見える皮膚。易出血性。萎縮性瘢痕。
妊娠合併症	子宮破裂、大動脈解離を含む周産期死亡
脊髄硬膜拡張	(MRI または CT にて確認)

原因遺伝子

TGFBR1, *TGFBR2*

遺伝子検査について

Loeys-Dietz 症候群が疑われる患者様につきましては、当研究室において、遺伝子解析をお受けしておりますので、ぜひご連絡下さい。

遺伝形式

常染色体優性遺伝

(解析費用は、研究費より負担いたします)

*より詳しい情報が必要な場合は

Gene Review Japan を御覧下さい。 <http://grj.umin.jp/grj/lds.htm>

「ロイス・ディーツ症候群の診断基準作成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

ロイス・ディエツ症候群

Loeys-Dietz Syndrome

[Loeys-Dietz Aortic Aneurysm Syndrome. Includes: TGFBR1-Related Loeys-Dietz Syndrome, TGFBR2-Related Loeys-Dietz Syndrome]

Gene Review 著者: Bart L Loeys, MD, PhD, Harry C Dietz, MD

日本語訳者: 森崎裕子 (国立循環器病センター研究所)

Gene Review 最終更新日: 2008.4.29. 日本語訳最終更新日: 2009.11.10.

原文 [Loeys-Dietz Syndrome](#)

要約

疾患の特徴

ロイス・ディエツ症候群(LDS)は、血管系症状(脳動脈、胸部動脈、腹部動脈の動脈瘤・解離)と骨格系所見(漏斗胸または鳩胸、側彎、弛緩性関節、クモ状指趾、先天性内反足)に特徴づけられる疾患である。罹患者の約75%は、特徴的顔貌(眼間解離、二分口蓋垂・口蓋裂、頭蓋骨早期癒合症)を呈するLDS1型であり、約25%は特徴的皮膚所見(ビロード状で透過性の皮膚、アザができやすい、広範で萎縮性の瘢痕)を呈するLDS2型である。LDS1型とLDS2型とは明確に分類されているわけではなく臨床像としては一連のものである。LDSの自然歴では、若年進行性の広範な動脈瘤(平均死亡年齢: 26.1才)と高率の妊娠時合併症(周産期死亡、子宮破裂)に注意する必要がある。

診断・検査

LDSの診断は、発端者及び家族における特徴的な臨床症状と、遺伝子診断による。LDSに関与している遺伝子として現在明らかになっているのは、TGFBR1遺伝子及びTGFBR2遺伝子のみであり、これらの遺伝子検査は、臨床的にも診断的価値が認められている。TGFBR1遺伝子変異及びTGFBR2遺伝子変異の間には、患者における臨床症状の差異は認められていない。

臨床的マネジメント

病変に対する治療:

LDSの血管病変に対するマネジメントの留意点:

マルファン症候群に比べ、血管径が小さくても解離を発症することがある。血管病変は、大動脈基部に限定されていない。 β 遮断薬や他の治療薬が、血行力学的ストレスを軽減する目的で使用される。動脈瘤に対しては、早期かつ積極的な外科的介入が適している。頸椎不安定性に対する外科的固定術は、脊髄損傷を防ぐために必要となることもある。先天性内反足及び重度の扁平足に対しては、標準的な治療を行う。口蓋裂、頭蓋骨早期癒合に対しても、標準的な治療を行う。頭蓋顔面異常に対してはチーム医療が望ましい。

二次的合併症の予防: 歯科治療等、血液中に細菌が混入する可能性のある医療行為を行う際には、亜急性細菌性心内膜炎(SBE)の予防を検討する。

定期検査: LDS患者は全て、頻回の心血管超音波(心血管エコー)検査により、上行大動脈の状態をモニターする必要がある。臨床症状に応じて、磁気共鳴血管造影検査(MRA)、あるいは、コンピュータ断層血管造影検査(CTA)も行う。頸椎不安定性や重度あるいは進行性の側彎症に対しては、整形外科医によるフォローを要する。

回避すべき薬剤や環境: 身体衝突性の高いスポーツ、競技的スポーツ、あるいは等尺性運動(アイソメトリックエクササイズ)。うっ血除去薬の常用や心臓血管系を刺激する薬剤の服用。関節損傷や関節痛を引き起こすような活動。

遺伝的リスクのある血縁者の検査: 発端者において、TGFBR1遺伝子あるいはTGFBR2遺伝子の変異が同

定されている場合には、血縁者における遺伝的リスクを明らかにするための遺伝子診断が可能である。発端者で遺伝子変異が同定されていない場合には、血縁者にLDSの所見を認める場合、あるいは発端者において軽微な所見しか認めない場合には、血縁者においても、心血管超音波検査や広域の血管撮影検査を行ってLDSの兆候を評価する必要がある。

遺伝カウンセリング

LDSは、常染色体優性遺伝形式で遺伝する。LDSと診断された患者の約25%は、罹患した親からの遺伝により発症する。約75%の患者は、新生突然変異により発症する。一方、罹患者からその子どもに遺伝子変異が受け継がれる確率は、それぞれの子どもごとに50%である。LDSの罹患リスクの高い血縁者における出生前診断は、家系における原因変異が同定されている場合には可能である

診断

臨床診断

ロイス・ディエツ症候群(LDS)は、以下に述べる4つの主要な臨床所見により特徴づけられる。

血管系

- 大動脈拡張または解離。大動脈基部拡張は、発端者の95%以上に認められる。
- その他の動脈の動脈瘤及び血管蛇行：頭部から骨盤腔にかけての磁気共鳴血管造影 (MRA) またはCTスキャンによる3次元再構築画像検査が、広範囲の動脈系における動脈瘤及び蛇行性病変を検出するのに最も有効である。

注：調査したLDS患者の約50%で、通常の心血管エコー検査では検出できないと考えられるような大動脈基部から離れた部位に動脈瘤を認めた。

検査

細胞遺伝学的検査 SMSの診断にはG分染法細胞遺伝学的分析またはFISH分析による17p11.2の中間部欠失の検出が必要である。FISH検査のプロープはRAI1遺伝子を含まなければならない。G分染法の精度が適当であるなら(550バンドまたはそれ以上)、通常の欠失を持つ患者における染色体17p11.2の明らかな中間部欠失は検出可能である。研究によると約90%はFISHで検出できる欠失を持ち、約70%は共通して約3.5Mbの欠失がある。

注：細胞遺伝学的検査の指示がSMSではない時は特に欠失が見落とされやすい。従って、通常の細胞遺伝学的分析で以前「正常」とされても、SMSが強く疑われる患者ではFISHを含む細胞遺伝学調査を再検することが望ましい。

骨格系

- 漏斗胸または鳩胸
- 側彎
- 弛緩性関節
- クモ状指趾
- 先天性内反足

頭蓋顔面系

- 眼間解離
- 二分口蓋垂・口蓋裂
- 頭蓋骨早期癒合症。全ての頭蓋骨縫合の場合があり得る。最も多いのは矢状縫合（結果として長頭症となる）であるが、その他、冠状縫合（短頭症）、前頭縫合（三角頭蓋）もある。

皮膚

頭蓋顔面系の所見が乏しい患者では、以下の皮膚所見が重要である。

- 血管が透けて見える透過性の皮膚
- 易出血性（アザがしやすい）
- 萎縮性瘢痕

当初は2つの臨床型に分類された。現在では、これらの2つの臨床型は、明確に分類されるのではなく、一連の連続した表現型を2つのタイプに大別したものであると考えられている。

LDS1型（～75%の症例）：血管系、骨格系、および頭蓋顔面系所見を呈する。

LDS2型（～25%の症例）：血管系、骨格系、および皮膚所見を呈する。

注：（1）診断のための必要最低基準は未だ確立していない。（2）診断には、TGFBR1遺伝子及びTGFBR2遺伝子についての分子遺伝学的検査が重要である。

分子遺伝学的検査

遺伝子

TGFBR1遺伝子とTGFBR2遺伝子（トランスフォーミング増殖因子1型及び2型受容体遺伝子）が、現在、LDSの患者で変異の認められることが判明している遺伝子である。

注：TGFBR1遺伝子変異及びTGFBR2遺伝子変異の間には、患者における臨床症状の差異は認められていない。

臨床的検査

シーケンス（塩基配列）解析 典型的なLDSの臨床症状（動脈蛇行/大動脈瘤、眼間解離、二分口蓋垂、透過性皮膚）を呈する患者では、95%以上でTGFBR1あるいはTGFBR2の遺伝子変異を認める。
 遺伝子欠失解析 TGFBR1およびTGFBR2の遺伝子領域における、単一エクソン欠失、複数エクソン欠失、全エクソン欠失等を検出する解析法は、数種類あり、臨床的検査に応用されている。欠失解析による変異の検出率は、不明である。

注：現時点では、TGFBR1遺伝子あるいはTGFBR2遺伝子の領域欠失による症例は見つかっていない。表1は、この疾患の遺伝学的検査についてまとめたものである。

表1. LDSの分子遺伝学的検査

遺伝子	LDSにおける割合	検査方法	変異検出率	実施可能性
TGFBR1	～25%	シーケンス解析	95%	臨床検査
		欠失解析 ¹	不明	
TGFBR2	～75%	シーケンス解析	95%	臨床検査
		欠失解析 ¹	不明	

1. 種々の方法により、単一エクソン、複数エクソン、全エクソン領域についての欠失解析が可能であ

る。

検査結果の解釈

参考) シークエンス解析の結果の解釈についての注意点。
検出される塩基置換の種類

- すでに報告されている疾患の原因となる変異
- 疾患の原因となると考えられるがまだ報告されていない変異
- 臨床的意義の不明な塩基置換
- 疾患の原因変異ではないと考えられるがまだ報告されていない塩基置換
- 疾患の原因ではないことがすでに報告されている変異

変異が検出されなかった場合に考えられる可能性

- 患者は検査した遺伝子には変異がない、すなわち、変異は他の遺伝子に存在する。
- 患者はシークエンス解析では検出できない大きな欠失やスプライス変異などを有している。
- 患者はシークエンス解析でカバーされていないイントロンや調節領域に変異を有している。

検査手順

発端者の診断確定のためには、疾患の原因となると考えられる原因遺伝子変異の同定によるところが大きい。

- 遺伝子検査は、まず原因変異の約75%を占めるTGFBR2遺伝子のシークエンス解析から開始するのがよい。
- TGFBR2遺伝子の変異が検出されなかった場合に、原因変異の約25%を占めるTGFBR1遺伝子の解析を行う。
- 重複/欠失解析は、臨床症状よりLDSであることが間違いのない患者について、シークエンス解析で変異が検出されなかった場合に考慮される。

発症前診断：無症状の家系内成人血縁者における発症前診断は、その家系における原因遺伝子変異が同定されている場合のみ可能である。

出生前診断及び着床前診断：リスクが高い妊娠に対する出生前診断は、その家系における原因遺伝子変異が同定されている場合のみ可能である。

訳者注：日本におけるLDSの出生前診断は、現時点では実施されていない。

遺伝学的に関連のある疾患

いくつかの疾患が、TGFBR1遺伝子およびTGFBR2遺伝子の変異によって発症すると考えられている。しかし、LDSに関与する原因遺伝子と考えられているのは、現時点ではこの2つの遺伝子のみである。

臨床像

自然歴

TGFBR1遺伝子およびTGFBR2遺伝子変異の同定された患者52症例についての臨床像及び遺伝子変異の詳細が報告されている。約75%の症例が、血管系、骨格系、および頭蓋顔面系に典型的所見を呈するLDS1型であった。約25%の症例は、血管系、骨格系の典型的所見とビロード様で透過性の皮膚、易出血性、幅広の萎縮性癍痕などの所見を呈するLDS2型であった。子宮破裂例も認められた。動脈瘤/解離は頭蓋

内、胸部、腹部のあらゆる動脈血管系において認めた。同一の遺伝子変異でも、LDS1型を呈する場合とLDS2型を呈する場合があります、現時点では、これらの2つの臨床型は、明確には分類できない一連のものと考えられている。

LDS1型およびLDS2型ともに自然歴で特徴的なのは、動脈瘤/解離が若年進行性かつ広範である（平均死亡年齢 26.1才）ことと、妊娠中の死亡や子宮破裂などの妊娠関連合併症を高率で認めた（妊婦の6/11）ことである。LDS1型の患者では、LDS2型の患者に比べて、より若年で心血管系手術が行われており（13.0才対26.9才）、また死亡年齢も若かった（22.1才対31.8才）。LDSの52症例における54手術例において、術中死亡は1例のみであり、血管型エーラスダンロス症候群に比べると、手術予後ははるかに良い。今回の解析結果が、当初にLDSと確定診断された症例についてのものであり、重症例が多いというバイアスがかかった数値であることは否めないが、妊娠中の重篤な合併症は、比較的臨床症状の軽い症例でも認められていることは注意に値する。

心血管系

バルサルバ洞の部分での大動脈拡張、大動脈解離及び破裂、僧帽弁逸脱症（大動脈弁不全の有無にかかわらず）、肺動脈近位部拡大は、LDSの主要病変でもあり、若年期における主要な死因でもある。動脈病変は広範に渡り、動脈の蛇行性病変は、TGFB1遺伝子およびTGFB2遺伝子変異を有する患者のほとんどで認められる。多くの患者では、多発性の動脈病変を認める。

大動脈解離は、幼児期早期（ ≥ 6 ヶ月）の症例や、マルファン症候群のような他の結合組織疾患では解離リスクが低いと見なされるような小さい大動脈径の症例でも認められる。

動脈の蛇行性病変は全身性に起こり得るが、特に頭頸部の血管で認めることが多い。椎骨動脈および頸動脈における動脈解離や脳出血の報告がされている。しかし、大動脈基部異常を認めず頸動脈のみに限局した解離を発症した症例は知られていない。

動脈瘤は、鎖骨下動脈、腎動脈、上腸管膜動脈、肝動脈、冠動脈、を含む（これに限らない）、大動脈のあらゆる動脈分枝で認められている。

その他、複数の症例で認められた所見としては、動脈管開存症、心房中隔欠損、二尖弁などがある。これらは、一般集団でもよく見られる所見であるが、LDSでの合併頻度は、一般集団に比べ、少なくとも5倍以上は高い。

僧帽弁閉鎖不全を伴う僧帽弁逸脱症もLDS患者で認められているが、マルファン症候群に比べると、合併頻度ははるかに低い。

大動脈病理組織所見

大動脈血管組織の病理学的検討では、弾性線維の断裂、エラスチン成分（弾性成分）の消失、中膜における無形基質成分の沈着を認める。構造解析では、血管平滑筋細胞とエラスチンとの間にあるべき空間的接合が失われ、大動脈壁コラーゲン成分が著明に増加している。これらの変化は、幼少児の症例や、炎症を認めない症例でも認められることより、弾性線維の破壊に伴う二次的な変化というより、弾性線維形成そのものが重度に障害されていると考えられる。したがって、いわゆる「嚢胞性中膜壊死」の所見だけでは、他の原因による大動脈瘤とLDSによる大動脈瘤とを鑑別することはできない。

骨格系

骨格系の所見としては、マルファン症候群に類似した特徴的体型と関節の弛緩あるいは拘縮を認める。

- 骨格系の過形成は、マルファン症候群ほど顕著ではなく、長管骨より指趾で多く認める。
- クモ状指趾を認める場合もあるが、真のクモ状四肢症（指間長/身長比の増大、上節/下節比の減少）を認める症例は、マルファン症候群に比べると少ない。
- 親指兆候及び手首兆候は、LDSの3分の1の症例で認めた。

注：（1）Walker-Murdoch手首兆候は、親指と小指で対側の手の手首を握った際に、親指の末節が小指の末節に完全に重なることをいう。（2）親指兆候（Steinberg兆候）は、親

指を内側に折り曲げて手を握ったときに、親指の末節部分が手のひらの尺側に完全に突出することをいう。

肋骨の過形成により、胸骨が陥凹したり（漏斗胸）、突出したり（鳩胸）する。関節の過可動性は、よく認められる所見で、先天性股関節脱臼や、頰回の関節脱臼もこれによる。逆に、関節の伸展制限を認めることもあり、屈指症や先天性内反足を呈する。

LDSの新生児症例では、筋緊張低下等の骨格筋症状を認めることがある。

脊椎骨異常では、頸椎骨の先天奇形や頸椎不安定性をよく認め、特に頭蓋顔面所見の強い症例が多い。暫定的な解析結果ではあるが、少なくとも約3分の1の患者において頸椎骨の先天異常を認め、少なくとも50%で頸椎不安定性を認めた。

その他の骨格系症状

脊椎すべり症及び側彎症は、軽度のこともあるが、重症かつ進行性の場合もある。股関節の寛骨臼突出は、約3分の1の症例で認められるが、通常は軽度である。しかし、関節痛や開排制限を伴うこともある。扁平足は、内踝の内旋を伴うことが多いが、歩行困難、下肢疲労や筋痙攣の原因となることがある。暫定的ではあるが、LDSの患者では、骨粗鬆症や、それに伴う骨折の増加や、骨折治癒の遅延があるという結果が示されている。

頭蓋顔面症状

最も典型的なLDSの頭蓋顔面所見は、眼間解離と頭蓋骨早期癒合である。頭蓋骨早期癒合は、矢状縫合の早期癒合（長頭症）が、最もよく認められる。冠状縫合（短頭症）、前頭縫合（三角頭蓋）の早期癒合も報告されている。二分口蓋垂は、口蓋裂の最も軽微な表現型の一つと考えられる。幅広い口蓋垂（正中縫線の有無にかかわらず）として認められる場合もある。その他の特徴的顔貌としては、頬骨の平坦化、下顎の後退などがあげられる。

皮膚症状

皮膚所見は、血管型エーラスダンロス症候群にみられるものと似ており、ビロード状で、菲薄化し透過性の皮膚で、胸部ではしばしば皮下の静脈が透けて見える。アザができやすい（易出血性、下腿以外でも認める）、傷の治りが遅い、癒痕化しやすい、などの所見を認める。

眼症状

近視は、マルファン症候群にくらべて合併頻度は低く、程度も軽い。屈折異常が強い場合には、弱視となりうる。網膜剥離の報告は少ない。その他、よく認められる所見として、斜視、青色強膜などがある。水晶体亜脱臼は認められていない。

その他

生命予後に関わる症状としては、脾臓や腸管の自然破裂、妊娠中の子宮破裂などがある。

神経放射線学的所見で重要な所見は、硬膜拡張（LDS患者では、未検査のことが多く、合併率についてのきちんとした統計はでていない）と、Arnold-Chiari奇形 I 型の二つであるが、後者は、比較的稀であると思われる。

一部の患者では、発達遅延が認められる。その場合でも、多くは、頭蓋骨早期癒合症や水頭症に合併した発達遅延であり、学習障害がLDSの一次的症状としてあらわれることは非常に稀であると考えられる。