

その他、時に認められる所見としては顎下部鰓嚢胞や、歯芽エナメル質欠損などがあるが、これらについては、さらに検討が必要である。

妊娠

LDS女性患者の妊娠は、危険を伴う。合併症には、妊娠中～分娩時の大動脈解離/破裂や子宮破裂、産褥早期の大動脈解離/破裂などがある。

遺伝子型と臨床型の関連

LDSにおける遺伝子型と臨床型の関連は、ほとんど認められない。LDS1型とLDS2型は臨床的には一連のものであり、病態を修飾する遺伝的要因や確率的要因により、表現型に差異が出てくると考えられている。

TGFBR1遺伝子変異とTGFBR2遺伝子変異のそれぞれを有する患者間における臨床的な差異は認められず、また、LDS1型とLDS2型の違いを説明できるような遺伝子型と臨床型の関連も明らかではない。

両受容体ともに、変異は細胞内ドメイン（セリン-スレオニンキナーゼ活性領域）に集中している。細胞外ドメインの変異報告は少ない。

ほとんどの遺伝子変異は、それぞれの受容体において高度に保存されたアミノ酸のミスセンス変異である。しかし、細胞外ドメインのスプライス変異や、最終から2番目のエクソンにおけるナンセンス変異でキナーゼ活性領域の後半部を欠損しているような蛋白を生成すると予測される変異（訳者注：この症例の変異では、NMDを受けないために、安定なトランスクリプトを生じていた）を有する患者であっても、その他のミスセンス変異を有する患者と同様のLDS臨床型を呈し、臨床像に違いは認められない。

著者やその他の研究者から報告された報告例をみても、LDSとしての報告例と、典型的マルファン症候群あるいは家族性大動脈瘤/解離(FTAAD: familial thoracic aortic aneurysm and dissection)としての報告例との間で、遺伝子変異からみてあきらかな違いはない。実際、マルファン症候群あるいはFTAADとしての報告と同じ変異が、典型的なLDS1型あるいはLDS2型の症例でも見つかっている。

浸透率

同一家系内であっても臨床像には個人差が大きく、また少数ではあるが、非浸透例の報告もある。このうちの一例は、体細胞モザイクによるものであることが示されたが、他の例では、モザイクによるものであったという証拠はない。

家系内における表現型の差は、病態修飾遺伝子で説明される。TGFbシグナルの制御に関わる因子をコードする遺伝子が、こうした病態修飾遺伝子の候補にあげられている。

遺伝的促進現象

LDSでは、遺伝的促進現象は認められていない。

病名

マルファン症候群2型(MFS2) 「マルファン症候群2型」という呼称について、現在多少の混乱が生じている。これについては、次のように考えるのがよいと一般的には考えられており、著者らも同意見である。

- MFS2という病名は、もともとは、Mizuguchiらにより、TGFBR2遺伝子変異によって発症した「古典的」マルファン症候群の患者の病名として用いられた用語である。当時は、LDSに特徴的な所見というものは、明らかにされていなかった。
- 古典的マルファン症候群93例の解析では、86例(93%)でFBN1遺伝子の変異が検出されたが、残り

の7症例の解析でも、TGFBR1あるいはTGFBR2遺伝子の変異は検出されなかった。

- 著者らの経験では、TGFBR1あるいはTGFBR2遺伝子の変異を有する症例で、臨床的に、マルファン症候群の臨床的診断基準を満たす症例はない。
(訳者注：訳者らの経験では、一部のLDS症例は現在の診断基準 (Ghent基準) を満たしている。)
- TGFBR1あるいはTGFBR2遺伝子変異を有する患者では、マルファン症候群に比べ、大動脈基部より離れた部位にも病変が認められるなど血管病変が広範化しやすいというコンセンサスができてつある。

頻度

LDSの有病率は不明である。民族あるいは人種間の差、性差については報告されていない。

鑑別診断

TGFBR1あるいはTGFBR2遺伝子変異を有する52家系の臨床像及びその遺伝子型について調べた結果は、以下の通りである。

- 約75%の症例では、血管所見、骨格所見、頭蓋顔貌所見などの典型的なLDS1型の臨床像を呈した。事実上、全症例において、眼間解離、口蓋裂/二分口蓋垂、蛇行性動脈、大動脈基部以外の部位の動脈瘤、皮膚所見、頭蓋骨癒合、等、マルファン症候群や家族性大動脈瘤とは明らかに異なる臨床症状を認めた。
- 約25%の症例では、血管型エーラス・ダンロス症候群(EDS)類似の皮膚所見を伴う、LDS2型の臨床像を呈した。すなわち、ビロード状で透過性の皮膚、易出血性、幅広の萎縮性癍痕、子宮破裂、脳・胸部・腹部循環系の動脈瘤/解離、等を認めた。

症候群性胸部大動脈瘤

マルファン症候群は、臨床的に非常に多彩な症状を呈する全身性の結合組織障害である。眼系、骨格系、心血管系に特徴的な所見を認める。臨床像は幅広く、マルファン症候群の一部の症状のみを認める症例から、新生児期より進行的で重篤な所見を多臓器で認める症例まで存在するが、いずれにおいても、FBN1遺伝子の変異により発症する。近視は、最もよく認められる眼症状である。瞳の中央部からの水晶体のズレ（水晶体亜脱臼）は、約60%の症例で認められ、診断的価値の高い所見である。マルファン症候群の患者では、網膜剥離、緑内障、早期の白内障等のリスクが、一般人より高い。骨格系では、骨の過成長と関節弛緩による特徴的な所見を呈する。手足の長さは躯幹長に比し不釣り合いに長い（クモ状四肢症）。肋骨の過成長により、胸骨が陥凹（漏斗胸）や突出（鳩胸）を引き起こす。側彎はよく認められる症状であるが、軽症例から重症進行例までである。心血管系病変は、マルファン症候群において、早期死亡にもつながる最も重要な所見である。これには、大動脈解離や大動脈破裂にもつながりうる大動脈基部、特にバルサルバ洞における大動脈拡張症や、僧帽弁逸脱症（僧帽弁閉鎖不全の有無に関わらず）、三尖弁逸脱症、近位肺動脈の拡張、などが含まれる。適切な治療管理を行うことにより、マルファン症候群の寿命は、一般人とほぼ変わらなくなっている。

FBN1遺伝子は、現在マルファン症候群の原因遺伝子として認められている唯一の遺伝子であり、発端者の遺伝子解析では、約70-93%で変異が認められる。遺伝形式は、常染色体優性遺伝である。患者の約3分の1は、新生突然変異である。

MASS表現型は、僧帽弁逸脱（mitral valve prolapse）、近視（myopia）、境界型かつ非進行型の大動脈拡張（aortic enlargement）、非特異的な皮膚骨格所見（skin and skeletal findings）を呈するもので、マルファン症候群の症状と重複する。この診断名は家系内において、複数世代にわたって同じ症状が認められた場合につけられる。しかし、こうした家系においても、一部の患者では、より重篤な血管症状を呈してくる可能性もあり、心血管系の画像検査は非定期的にも継続すべきである。孤発例の場合、特に小児例では、MASS表現型とマルファン症候群の新規例と鑑別することは難しい。FBN1遺伝子のヘテロ変異により発症する。遺伝形式は、常染色体優性遺伝である。

Shprintzen-Goldberg 症候群 (SGS)は、頭蓋骨早期癒合症（冠状縫合、矢状縫合、ラムダ縫合）、特徴的顔貌、骨格病変（クモ状四肢、クモ状指趾、屈指症、扁平足、漏斗胸または鳩胸、側彎、弛緩性関節、関節拘縮）、神経系異常、軽度から重度の知的障害、脳奇形（水頭症、側脳室拡大、Chiari 1型奇形）を伴う疾患である。心血管系異常（僧帽弁逸脱、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁閉鎖不全）を認めることがあるが、大動脈基部の拡張は通常認めない。皮下脂肪量の減少、腹壁異常、男児における停留睾丸、近視なども特徴的所見である。

Shprintzen-Goldberg 症候群の診断は、上記の特徴的症状の他、放射線学的検査により、頸椎C1-C2の形態異常、大泉門の拡大、肋骨の菲薄化、13対の肋骨、脊椎椎体の方形化、骨量減少を認めることによる。原因遺伝子は不明である。典型的SGS症例を集めた遺伝学的解析では、TGFB1遺伝子あるいはTGFB2遺伝子には変異を認めなかった。

LDSに特徴的で、SGSでは認めない、あるいは稀である所見として、大動脈瘤/解離、蛇行性動脈、口蓋裂/二分口蓋垂、特徴的皮膚所見があげられる。また、LDSでは発達遅延は稀である点も鑑別になる。

注：Kosakiらにより報告されたSGS症例は、蛇行性動脈、二分口蓋垂より、LDSであると思われる。

エーラス・ダンロス症候群（EDS）は、Villefranche分類（1998）によって分類されるいくつかの異なる疾患の総称である。Villefranche分類では、従来の番号による分類から主病変に基づく分類に改訂され、従来の1/2型、3型、4型、6型は、現行の分類では、古典型、関節可動性亢進型、血管型、後側彎型に相当する。

- 古典型エーラス・ダンロス症候群は、5型コラーゲン（COL5A1、COL5A2）遺伝子、tenascin X (TNX)遺伝子、稀に1型コラーゲン（COL1A1）遺伝子の変異により発症する。古典型EDS、あるいは関節可動性亢進型EDSの一部の症例では、大動脈基部拡張が報告されているが、進行性の拡張や大動脈解離に到ったという報告はない。これらの疾患において「大動脈拡張が進行性でない」と考えられているのは、患者において突然死が認められない、という点に基づいている。
- 血管型エーラス・ダンロス症候群（EDSIV）は、菲薄化し透過性の皮膚、易出血性（アザができやすい）、特徴的顔貌と、血管、腸管、子宮などの組織脆弱性を特徴とする疾患である。血管破裂や解離、消化管穿孔、臓器破裂等の症状は、成人症例の70%で認める。動脈破裂は、大動脈瘤や動静脈瘻に続発する場合もあるが、先行病変を認めない場合もある。新生児では、内反尖足や先天性股関節脱臼を伴うことがある。小児期には、単径ヘルニア、気胸、頻回の関節脱臼や亜脱臼などを認める。平均死亡年齢は、48才である。
- 血管型エーラス・ダンロス症候群の診断は、臨床像と、異常3型コラーゲンの産生あるいはCOL3A1遺伝子（現時点で、血管型エーラス・ダンロス症候群の原因遺伝子として同定された唯一の遺伝子）の病原性変異の確認による。遺伝形式は、常染色体優性遺伝である。
- 臨床的に血管型エーラス・ダンロス症候群が疑われる患者で、コラーゲンの生化学的異常あるいはCOL3A1遺伝子変異が検出されない場合は、LDS2型を疑い、TGFB1及びTGFB2の遺伝子解析を行うべきである。
- 最近、血管型エーラス・ダンロス症候群様の腹部大動脈や腸骨動脈の動脈瘤を呈した患者群の一部で、COL1A1遺伝子の解析において、アルギニンがシステインに置換するタイプの変異が同定され、コラーゲン電気泳動でも、特徴的な異常泳動像を示したと報告されている。
- 心臓弁型エーラス・ダンロス症候群は、COL1A2遺伝子の変異により発症し、関節過可動性、皮膚過伸展
- とともに、心臓弁の異常を伴う。常染色体劣性遺伝性エーラス・ダンロス症候群の一つである。
- 後側彎型エーラス・ダンロス症候群(EDSVI)は、脊椎の後側彎症、関節弛緩、筋緊張低下、時に眼科的異常を伴う、全身性結合織異常症である。知能は正常であり、寿命も一般人と変わらないが、中サイズの動脈の破裂や、後側彎の程度がひどいときには、呼吸困難の危険がある。大動脈の拡張や破裂の可能性もありうる。
- 後側彎型エーラス・ダンロス症候群は、プロコラーゲン・リジン・オキシグルタル酸デヒドロゲナーゼ（PLOD1; lysyl hydroxylase 1: リジン水酸化酵素1）の酵素活性欠損により発症する。後側彎型EDSの診断には、尿中のデオキシピリジノリンdeoxypyridinolineとピリジノリンpyridinolineの各架橋ペプチド比の上昇をHPLC法で確認する方法が、高感度で特異性が高い検査法として一般的である。皮膚線維芽細胞を用いてリジン水酸化酵素活性を測定する方法も可能である。リジン水酸化酵素1をコードするPLOD1遺伝子の変異により発症し、常染色体劣性遺伝形式をとる。

先天性拘縮性クモ状指症(CCA)は、マルファン様体型（高身長、長く細い手足、しばしば指間長>身長）

や細長い指趾（クモ状指趾）を特徴とする疾患である。多くの患者では、外耳の上耳輪部に皺がよった「皺耳」を認める。また、生下時に大関節（膝、踵）の拘縮を認めることが多い。近位指節間関節やつま先にも屈曲拘縮を認める（屈指症）。股関節拘縮、内転拇指、内反足などもみられる。患児の多くは、筋緊張低下を伴う。早い例では幼児期より認め、進行性であり、CCAで病的意義が最も大きい症状である。バルサルバ洞部の上行大動脈の進行性拡大例も報告されているが、大動脈解離や破裂に到る可能性については不明である。幼児例では、典型的な骨格系症状に加え、心臓血管系や消化管系の多発奇形を伴った重症例・死亡例も報告されている。

CCAは、臨床症状に基づいて診断される。細胞外マトリックスのマイクロフィブリルであるfibrillin2をコードするFBN2遺伝子がCCAの原因遺伝子として同定されている。遺伝形式は常染色体優性遺伝である。

動脈蛇行症候群（ATS: Arterial tortuosity syndrome）は、大動脈及び中サイズの動脈の重度の蛇行、狭窄、動脈瘤を主症状とする稀な常染色体劣性遺伝性疾患である。加えて、骨格系や皮膚症状を認める場合も多い。原因となる遺伝的変異は、促進性グルコース輸送体であるGLUT10をコードするSLC2A10遺伝子のホモ欠損である。グルコース輸送体の欠損により、動脈走行に異常を生じるという事実は意外ではあるが、その裏には、LDSやマルファン症候群の病態生理でもみられるようなTGF β シグナル伝達系の亢進があることが明らかとなっている。

上行大動脈瘤に関連する他の疾患群

ターナー症候群は、X染色体の1本が欠損する(45,X)ことにより発症し、最も頻度の高い性染色体数的異常症の一つである。表現型の特徴で重要なのは、低身長、性腺形成不全、翼状頸、腎および心血管異常の合併頻度が高いことである。心血管異常では、大動脈二尖弁、大動脈縮窄、胸部大動脈瘤があげられる。大動脈基部の拡張は、ターナー女性の最大40%で認められるとされるが、そのうちの程度が大動脈解離に到るかについては不明である。現在では、ターナー症候群における健康管理に関しては、少なくとも5年に1度は、大動脈基部径および上行大動脈径を心エコー検査あるいはMRI検査にて評価することが勧められている。

ヌーナン症候群は、低身長、先天性心疾患、幅広あるいは翼状頸、鎧状胸（上胸部が突出、下胸部が陥凹し、乳首が一見低位に見える）、種々の程度の発達遅滞、停留睪丸、特徴的顔貌などを主症状とする疾患である。種々の凝固系異常やリンパ管形成異常もしばしば認める。先天性心疾患の合併は患者の50-80%で認める。肺動脈弁狭窄は、時に弁異形成を伴い、先天性心疾患の中では最も合併頻度が高く、患者の20-50%で認められる。肥大型心筋症も患者の20-30%で合併するが、生下期に認められる場合もあれば、乳幼児期あるいは小児期に明らかになることもある。その他の構造異常では、心房中隔欠損、心室中隔欠損、分岐肺動脈狭窄、ファロー四徴などがしばしば認められる。稀ではあるが、大動脈瘤も報告されている。軽度の精神遅滞を認めるのは患者の3分の1ほどである。斜視、屈折異常、弱視、眼振などの眼科的異常は、95%もの患者で認められる。

ヌーナン症候群の診断は、臨床所見に基づく。PTPN1、KRAS、SOS1の3つの遺伝子がヌーナン症候群の発症に関わることが知られている。これらの遺伝子異常の患者における検出率は、それぞれ、50%、5%以下、約10%である。遺伝形式は、常染色体優性遺伝である。

皮膚弛緩症(cutis laxa)。常染色体優性遺伝性の皮膚弛緩症（ADCL; Autosomal dominant cutis laxa）は、皮膚に局限した疾患でその他の身体症状は伴わないが、常染色体劣性遺伝性の皮膚弛緩症（ARCL; Autosomal recessive cutis laxa）は、肺気腫や大動脈瘤等の合併を認め、重症で予後が悪い。

ADCLはElastin(ELN)遺伝子のヘテロ変異により発症する。ELN遺伝子変異を持つ患者において、成人早期に大動脈基部置換術を必要としたり大動脈解離にいたる例があることが知られている。大動脈瘤の病理所見は、マルファン症候群患者の大動脈瘤の病理所見と変わらず、両者の鑑別は不可能である。一般の胸部大動脈瘤/解離患者においてELN遺伝子変異が関わっているかどうかについてはまだ不明である。

Fibulin-4をコードする遺伝子の変異により、動脈蛇行と、時に動脈瘤/解離を伴うARCLを発症する。Fibulin-5をコードする遺伝子の変異により、典型的皮膚所見と肺症状（肺気腫）、動脈蛇行を伴うARCLが発症するが、動脈瘤の合併は認められていない。

非症候群性家族性胸部大動脈瘤/解離

大動脈二尖弁に合併した胸部大動脈瘤(BAV/TAA)

上行大動脈拡張は、二尖弁に合併したものが多い。大動脈二尖弁は、一般人の2-5%でも認められる先天奇形である。大動脈解離で死亡した患者の死後解剖例の約8%で認められる。病理組織学的検査では、大動脈壁や弁の組織においてエラスチンの変性と嚢胞性中膜壊死を認める。長いこと、大動脈瘤は、上行大動脈の狭窄後拡張(post stenotic dilatation)機序によるものと考えられてきた。しかし、機能的異常の認められない二尖弁の若年者においても、心血管エコー検査により大動脈基部拡張が高頻度(52%)で認められることが示されている。大動脈拡張は、バルサルバ洞より上部で起こることが多い点は重要である。

大動脈二尖弁には家族集積性があり、患者の第1度近親の9%で認められる。二尖弁と大動脈瘤を合併した患者の血縁者では、弁異常がなくても大動脈瘤/解離の発症を認めることがあり、この場合には、共通する遺伝的原因により、二尖弁および大動脈瘤という二つのプライマリな表現型を呈したと考えられる。家族発症の場合、遺伝的浸透率は高くないのが普通である。

これまでに、その他の先天性心奇形に合併した稀な症例において、NOTCH1遺伝子およびKCNJ2遺伝子の変異が同定されている。NOTCH1変異は、ほとんどの二尖弁/大動脈瘤の家族例では通常みられないような弁の石灰化や強い狭窄を示す症例および家族でのみ認められ、これらの所見に特徴的な変異であると考えられる。連鎖解析では、染色体上、18q、5q、13qの領域に関連を認め、遺伝的異質性があることが示唆されている。

動脈管開存を伴った胸部大動脈瘤(PDA/TAA)最近、PDAとTAADを高率に認める大家系179名の解析により、この家系においては、このふたつの血管病変が、共通する新規の遺伝子異常によるものであるという報告がなされた。連鎖解析では、家族性大動脈瘤あるいは常染色体性劣性遺伝性PDAの既報遺伝子・遺伝子座には相関を示さず、責任領域は16q12にマップされた。この原因遺伝子は、平滑筋細胞特異的な収縮蛋白質の一つ、ミオシン重鎖蛋白11をコードするMYH11である。これによる構造異常が、大動脈コンプライアンスの減少、平滑筋細胞の減少、弾性線維の破壊消失につながるとされるが、詳細な病態生理学的機序については不明である。

線維筋性異形成(FMD; Fibromuscular dysplasia)は、非動脈硬化性、非炎症性の血管病変で、いずれの動脈にも起こり得るが、特に腎動脈や内頸動脈が侵されやすい。一般的には、動脈血管中膜の肥厚により、古典的な「数珠状」狭窄が生じる。より大きな動脈の動脈瘤や解離の合併もみられる。その発症には遺伝的要因が関与している可能性があり、腎動脈の線維筋性異形成症患者の第1度近親で動脈瘤や解離が認められたという報告がある。

家族性胸部大動脈瘤/解離(FTAAD; Familial thoracic aortic aneurysm/dissection) FTAADの心血管系病変としては、以下のものがある。

- 上行大動脈あるいはバルサルバ洞部の大動脈の拡張
- 上行あるいは胸部下行大動脈を含む、大動脈瘤および大動脈解離

FTAADの診断は、胸部大動脈の拡張・解離の所見、マルファン症候群等の他の結合織異常がないこと、家族歴、に基づいてなされる。

心血管系症状が唯一の所見であるという場合が多い。典型的には、上行大動脈が徐々に拡大し、上行大動脈部の解離(A型解離)から、大動脈裂や破裂に到る。大動脈拡張の発症時期や進行度は、非常に個人差が大きい。しかし、家族性TAADの患者における大動脈症状の平均発症時期は56.8才であり、弧発性TAAD(64.3才)に比べると若い、マルファン症候群(24.8才)に比べれば有意に遅い。

- TAAD1は、最初にマップされた遺伝子座である。浸透率の低い常染色体優性遺伝形式でTAADを継承している15家系のうち、9家系において、染色体5q13-q14上への関連が認められた。TAAD1は、その後のフィンランド人11家系の解析でも、7家系で同座位への関連が確認され、主要遺伝子座の一つであるとされている。
- FAA1は、2番目にマップされた遺伝子座である。単一家系の連鎖解析により、11q23-q24への関連が認められた。TAAD1の場合と違い、FAA1と関連する動脈病変は、胸部大動脈あるいは

は腹部大動脈のみならず他の動脈系の動脈瘤にもおよび、より広範な血管系病変であることが特徴である。

- TAAD2は、3番目にマップされた遺伝子座であり、現在では、TGFB2であることが判明している。互いに血縁関係のない80家系の解析において、4家系でTGFB2遺伝子変異が検出され、全て同じコドンに関わる変異（Arg460HisとArg460Cys）であった。これらの家系患者でみられたほとんどの血管病変は上行大動脈を含むA型解離であったが、下行大動脈の病変、他の動脈分枝（例として、大脳動脈、頸動脈、膝窩動脈）の動脈瘤、その他の結合織異常症状（胸郭異常、関節過伸展）など、LDSに特徴的な所見も認められている。さらに、FTAADとして報告されたと同じTGFB2遺伝子変異が、典型的なLDS症状を認めたいくつかの家系例で検出されている。現時点では、TGFB2遺伝子変異が、大動脈瘤病変に局限した表現型（すなわちFTAAD）を呈しうるか否かは不明である。従って、TGFB2遺伝子変異を認める家系をFTAADとすることは適当でないと思われる。
- ACTA2遺伝子は、平滑筋アクチン $\alpha 2$ をコードしており、胸部大動脈瘤の家系例の約14%で変異が同定された。一部の患者では、皮膚網状皮斑、iris flocculi（虹彩嚢胞の一種（訳者注）、脳動脈瘤、大動脈二尖弁、動脈管開存、なども認められた。

臨床的マネジメント

最初の診断時に病変の程度を確認するために行う評価

患者がロイス・ディエツ症候群(LDS)と診断された時には、病状を把握するための以下の評価を行うことがすすめられる。

- 心血管超音波検査(心血管エコー)。大動脈基部径サイズは、年齢と体表面積に基づいて評価する必要がある。ケースによっては、循環器科あるいは心血管外科への早急なコンサルトが必要な場合もある。
- MRA検査あるいはCTスキャン検査からの3次元画像再構成により、頭部から骨盤腔までの全動脈系の動脈瘤や動脈蛇行の有無を確認する。

注：LDS患者では、約半数に通常の心血管エコー検査では検出できない様な遠位の動脈分枝に動脈瘤を認める。

- 骨格系症状の確認のためのX線撮影。場合によっては、整形外科医へのコンサルトが必要。（重度の側彎症、頸椎不安定症）
- 口蓋裂や頭蓋早期癒合症の確認のための頭蓋顔面系の精査
- 結合組織異常症に精通した眼科専門医による眼科的評価：最大散瞳条件下でのスリットランプ検査により、水晶体亜脱臼がないことを確認する。屈折異常・矯正視力の精査、特に年少児では放置すると弱視になる危険性があり重要。網膜剥離、青色強膜などの評価

病変に対する治療

LDSの治療・管理には、臨床遺伝医、循環器科医、眼科医、整形外科医、胸部心臓血管外科医など、多くの分野の専門医の協力のもとに行うチーム医療が最も効果的である。

心血管系

- LDS患者は、全て、この疾患に詳しい医療施設において管理されるべきである。
- LDS患者の心血管系管理の上で、注意すべき2つの重要な点
 - －大動脈解離は、マルファン症候群に比べ、より小さい大動脈径でも起こりうる。
 - －血管病変は、大動脈基部に局限していない。MRAあるいはCTAにより、頭部から骨盤部までの全動脈系の画像検査を行う必要がある。

- β 遮断薬等は、血行力学的なストレスを軽減させるために処方される。
- 動脈瘤については、早期の積極的な外科的介入の適応となる。（この点、血管型エーラス・ダンロス症候群(EDS)と異なる。EDSでは、術中合併症や死亡が高率で起こるため、外科的治療は最終手段である。）自己弁温存大動脈基部置換術を行えば、術後の慢性的抗凝固療法を行わないですむことも可能である。

自己弁温存大動脈基部置換術が安全かつ普及したとして

- 全身症状が強く認められる小児LDS患者では、最大径が標準値の99パーセンタイル値を超えた場合、あるいは弁輪径が1.8cmを超えた場合には、その後の成長を加味した十分なサイズのグラフト置換による大動脈基部を含む上行大動脈の外科的修復を考慮すべきである。
- 青年あるいは成人例では、大動脈基部を含む上行大動脈の最大径が4.0cmに近づいた時点で、外科的修復を考慮すべきである。この点については、大動脈基部径が4.0cm以下でも大動脈解離に到った例が複数報告されていること、予防的手術（自己弁温存大動脈基部置換術）の予後が非常によいことより、推奨されている。ただし、十分な家族歴から判断してより大きな大動脈径でも解離を起こさないと予測される家系の場合は、個々の患者について検討する。

注：この指針によっても大動脈解離や破裂のリスクがなくなるわけではないので、早期の外科的介入については、家族歴、あるいは個々の患者における利益/リスクの個人的評価に基づいて検討する。

骨格系

- 頸椎不安定性に対しては、脊髄損傷を予防するために外科的固定術を行うこともある。
- 先天性内反足に対しては、整形外科医による外科的矯正を必要とする。
- 骨過形成や弛緩性靭帯は、重症化する可能性があり（進行性側彎症など）、整形外科医による経過観察が必要である。脊椎骨の外科的固定が必要とされる場合もある。
- 漏斗胸は、重症化する。医学的（美容上ではなく）理由により、外科的治療が適応となる場合も稀にある。
- 寛骨臼陥凹に対して外科的治療が必要とされることはまずない。治療は、疼痛コントロールが主体である。
- 重度の扁平足に対しては装具による治療を行う。アーチサポートが有効な患者もいれば、煩わしいという患者もおり、個々人の希望に従う。外科的治療が必要とされることは稀であり、治療効果も疑わしい。

頭蓋顔面系

口蓋裂および頭蓋骨早期癒合に対しては、頭蓋顔面治療チームによる治療管理が望まれる。口蓋裂および頭蓋骨早期癒合の治療は、他の疾患に合併した場合と同様である。

眼系

LDSの眼科的病変については、結合織疾患に詳しい眼科専門医による治療・管理を必要とする。年少児では弱視になる危険性もあるため、注意深くかつ積極的に屈折異常・視力障害の矯正治療を行うことが必須である。

その他

- 硬膜拡張は通常、無症状である。症候性の硬膜拡張については、現在、有効な治療法はない。
- ヘルニアは、外科的治療後も再発する傾向がある。外科的治療の際には、再発リスクを最少にするために、補強用メッシュを使用するという術式もある。
- 気胸の再発を防止するためには、化学的あるいは外科的な胸膜癒着術や肺ブレブの外科的切除が必要な場合もある。
- 脾臓や腸管の自然破裂などの命に関わる症状、妊娠時のリスクなどについては、適切なカウンセリングが望ましい。

二次的合併症の予防

一般的に、結合織異常症や、僧帽弁・大動脈弁閉鎖不全症を基礎に持つ患者は、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に際しては、亜急性細菌性心内膜炎(SBE)に対する抗生剤の予防的投与が考慮される。

頸椎不安定性が高率に認められるため、挿管などの頸部領域の処置が必要な際には、あらかじめX線検査等で頸椎の評価をしておく。

定期検査

LDS患者については、全例、頻回の心血管エコー検査により上行大動脈の状態をモニターしていく必要がある。MRAあるいはCTA検査の間隔は、個々人の臨床経過に基づいて決定する。

頸椎不安定症や、重度あるいは進行性の側彎症を認める患者は、整形外科による経過観察が必要である。

回避すべき薬剤や環境

以下の状況は避けるべきである。

- コンタクトスポーツ（対戦相手との強い身体接触の予測される競技）、競争的スポーツ、あるいは等尺性運動（アイソメトリックエクササイズ）。
注：適度の有酸素運動は、積極的に行うことが可能であり、また推奨されている。
- 関節損傷や関節痛を引き起こすような活動。
- 再発性気胸のおそれのある患者では、強度な呼吸法（管楽器吹奏など）や陽圧呼吸法（スキューバダイビングなど）は避ける。

リスクのある血縁者の検査

発端者において、TGFBR1あるいはTGFBR2遺伝子の変異が同定された場合には、家系内の他のメンバーの遺伝学的状態を明らかにするための分子遺伝学的検査が可能である。

原因遺伝子変異が同定されていない場合は、臨床所見の有無についての評価が必要である。心血管エコー検査や他の血管系画像診断は、LDSの疑いがある血縁者には行うべきであり、また、発端者における臨床症状が比較的軽微な場合には、一見症状がないと思われるような血縁者についても、これらの検査を行う。

リスクのある血縁者の遺伝学的検査に対する遺伝カウンセリングに関連した問題については、遺伝カウンセリングの項を参照。

研究中の治療法

LDSの特徴的臨床症状の多くは、成長因子であるTGFβシグナルの過剰な活性化に関係していることが実験により示されている。

TGFβシグナル系を抑制する薬剤、たとえばアンギオテンシンIIタイプ1型受容体遮断薬が、LDSの症状の緩和あるいは予防に効果があるか否かについては、現在動物実験が進められている。このような介入治療の安全性や効果について、LDS患者における検討はまだされていない。

種々の疾患に対する臨床試験に関する情報は、ClinicalTrials.govを参照。

・ 遺伝カウンセリング

「遺伝カウンセリングは個人や家族に対して遺伝性疾患の本質、遺伝、健康上の影響などの情報を提供し、彼らが医療上あるいは個人的な決断を下すのを援助するプロセスである。以下の項目では遺伝的なリスク評価や家族の遺伝学的状況を明らかにするための家族歴の評価、遺伝子検査について論じる。この項は個々の当事者が直面しうる個人的あるいは文化的な問題に言及しようと意図するものではないし、遺伝専門家へのコンサルトの代用となるものでもない。」

遺伝形式

ロイス・ディエツ症候群(LDS)は、常染色体優性遺伝病である。。

血縁者のリスク

発端者の両親

- LDSと診断された患者の約25%では、両親のいずれかが罹患者である。
- LDSの発端者の約75%は、新生突然変異により発症する。
- 発端者において、TGFBR1遺伝子あるいはTGFBR2遺伝子に変異が同定されている場合は、両親の遺伝学的検査も行うことが勧められる。もし、変異が同定されていない場合は、両親についても、LDSの所見が認められるか否かを総合的な臨床検査も含めて評価することが望ましい。

発端者の同胞

- 発端者の同胞のリスクは、両親の遺伝学的状況に依存する。両親のいずれかが罹患している場合は、同胞におけるリスクは50%である。
- 臨床的にみて両親に罹患が認められない場合には、発端者の同胞のリスクは低くなるが、(稀ではあるが)体細胞モザイクや性腺モザイクによる症例も報告されており、一般人に比べると高くなる。

発端者の子

- LDS患者の子どもはすべて、50%の確率で遺伝子変異を受け継ぐ。
- TGFBR1遺伝子あるいはTGFBR2遺伝子の病原性変異を受け継いだ場合の遺伝的浸透率は、ほぼ100%であるとされている。従って、罹患した親から変異アレルを受け継いだ子どもは、LDSを発症すると思われるが、重症度については予測できない。

発端者のその他の他の家族

発端者の他の血縁者のリスクは、発端者の両親の遺伝学的状況に依存する。もし、いずれかの親に罹患が認められた場合は、その血縁者はリスクにさらされているといえる。

による計測によって算出される。

遺伝カウンセリングに関連した問題

リスクのある血縁者に対する早期診断および治療については、「臨床的マネジメント」の「リスクのある血縁者の検査」の項を参照。

明らかに新生突然変異によると思われる家系において考慮すべきこと

常染色体優性遺伝病の発端者の両親のいずれにも、原因遺伝子変異や臨床所見を認めない場合、発端者の症状は、新生突然変異によるものであると予測される。しかし、父性が異なっていたり、養子である可能性など、非医学的要因も調べてみる必要がある

家族計画

遺伝的リスクの評価や遺伝カウンセリングは妊娠前に行われるのが望ましい。患者家族が遺伝子検査を受ける場合も同様である。

DNAバンキング

DNAバンクは主に白血球から調製したDNAを将来の使用のために保存しておくものである。検査法や遺伝子、変異あるいは疾患に対するわれわれの理解が進歩するかもしれないので、DNAの保存は考慮に値する。ことに現在用いられている分子遺伝学的検査の感度が100%ではないような疾患では特に重要である。

(略)

出生前診断

分子遺伝学的検査

LDSの罹患リスクのある妊娠に対する出生前診断は技術的には可能である。通常、胎生15–18週に採取した羊水細胞や10–12週*に採取した絨毛から抽出したDNAを用いて解析を行う。出生前診断を行う以前に、罹患している家族において病因となる遺伝子変異が同定されている、あるいは連鎖が明らかとなっている必要がある。連鎖解析は、その大家系においてTGFBR1遺伝子あるいはTGFBR2遺伝子のマーカーアレルが罹患と一致していることが示されない限り、慎重に行う必要がある。

注：胎生週数は最終月経の開始日あるいは超音波検査による測定に基づいて計算される
超音波検査

妊娠初期から中期における胎児超音波検査では、LDSの臨床所見を検出することは難しいが、胎児期に大動脈拡張と認めたと報告もある。

LDSに対して出生前診断を求められることは通常ない。特に遺伝子検査が早期診断よりも中絶を目的として考慮される場合は、医療関係者と家族の間では出生前診断に対する見解の相違が生じるかもしれない。多くの医療機関では最終的には両親の意思を尊重するとしているが、この問題については注意深い検討が求められる。

着床前診断

病因となる遺伝子変異がすでに同定されている場合は、技術的には可能である。

訳者注：一般には、LDSに対して出生前診断の適応があるとは考えられておらず、日本では行われていない。

原文 [Loeys-Dietz Syndrome](#)

<Gene Review Japanの許可を得て転載>

Loeys-Dietz 症候群についての全国調査

1. Loeys-Dietz 症候群という疾患名を聞いたことがありますか？
 1. よく知っている
 2. 聞いたことはあるが詳しくは知らない
 3. ない
2. Loeys-Dietz 症候群ではないかと疑われる患者様の診察をしたことがありますか？
(診断されている必要はありません)
 1. ある (約 例)
 2. ない

↳ 疾患を疑うきっかけとなった所見を教えてください

()
3. Loeys-Dietz 症候群の遺伝子検査を依頼したことがありますか？
 1. ある
 2. ない

↳ さしつかえなければ依頼された機関/研究室あるいは研究者名をお知らせください

()
4. 骨格系の症状(側弯・後弯・漏斗胸・鳩胸・頸椎不安定症・内反足・扁平足)を認める患者様で、血管系の所見を認める、または非典型的なマルファン症候群と思われる患者様(高身長を認めない、顔貌異常が気になる、口蓋裂がある、口蓋垂が割れている、など)を見られたことがありますか？
 1. ある (約 例)
 2. ない

先生のご経験についておうかがいします

5. ご専門分野をお知らせください(複数回答可)
 1. 小児循環器
 2. 小児整形外科
 3. 新生児
 4. 遺伝・先天異常
 5. その他()
6. 月間の新患症例数を教えてください(個人・部局) ←いずれかに○
 1. 100人以上 (約 人)
 2. 50~100人
 3. 50人以下
 4. 診察していない
7. 新患患者のうち、マルファン症候群あるいはその疑いのある患者様は一年間にどのくらいですか？
 1. 10人以上 (約 人)
 2. 5~10人
 3. 5人以下 (約 人/年)
8. 先生ご自身について、マルファン症候群の患者様の診察のご経験をお知らせください
 1. 20人以上 (約 人)
 2. 10~20人
 3. 10人以下
 4. ほとんど経験ない

※ Loeys-Dietz 症候群は、本邦における報告が少なく情報が不足しております。
より詳細な情報をお聞かせいただくため、当方よりお問い合わせをしてもよろしいでしょうか？

可 (下記ご記入をお願いします) 不可

ご芳名 _____ お電話番号 _____ - _____ (内 _____)

ご所属 _____

E-mail _____

ご協力ありがとうございました

返信用封筒でご返信下さい

FAX (06-6872-5597) でも結構です

Loeys-Dietz 症候群についての全国調査

1. Loeys-Dietz 症候群という疾患名を聞いたことがありますか？

1. ある 2. ない

2. Loeys-Dietz 症候群ではないかと疑われる患者様の診察をしたことがありますか？

(診断されている必要はありません)

1. ある (約 例) 2. ない

↳ 疾患を疑うきっかけとなった所見を教えてください

()

3. Loeys-Dietz 症候群の遺伝子検査を依頼したことがありますか？

1. ある 2. ない

↳ さしつかえなければ依頼された機関/研究室あるいは研究者名をお知らせください

()

4. 骨格系の症状(側弯・後弯・漏斗胸・鳩胸・頸椎不安定症・内反足・扁平足)を認める患者様で、血管系の所見を認める、または非典型的なマルファン症候群と思われる患者様(高身長を認めない、顔貌異常が気になる、口蓋裂がある、口蓋垂が割れている、など)を見られたことがありますか？

1. ある (約 例) 2. ない

先生のご経験についておうかがいします

5. ご専門分野をお知らせください(複数回答可)

1. 側弯・脊椎異常 2. 内反足・足部変形 3. 先天異常・系統疾患 4. その他()

6. 月間の新患症例数を教えてください(個人・部局) ←いずれかに○

1. 100人以上(約 人) 2. 50~100人 3. 50人以下 4. 診察していない

7. 新患者のうち、マルファン症候群あるいはその疑いのある患者様は一年間にどのくらいですか？

1. 10人以上(約 人) 2. 5~10人 3. 5人以下(約 人/年)

8. 先生ご自身について、マルファン症候群の患者様の診察のご経験をお知らせください

1. 20人以上(約 人) 2. 10~20人 3. 10人以下 4. ほとんど経験ない

※ Loeys-Dietz 症候群は、本邦における報告が少なく情報が不足しております。

より詳細な情報をお聞かせいただくため、当方よりお問い合わせをしてもよろしいでしょうか？

-
- 可(下記ご記入をお願いします)
-
- 不可

ご芳名 _____ お電話番号 _____ (内 _____)

ご所属 _____

E-mail _____

ご協力ありがとうございました

返信用封筒でご返信下さい

FAX (06-6872-5597) でも結構です

症例 _____ (家系番号—患者番号) — 性別 男・女
 年齢 _____ 才 (平成 _____ 年 _____ 月 _____ 時点)
 身長 _____ cm 体重 _____ kg 指間長 _____ cm (平成・昭和 _____ 年 _____ 月 _____ 時点)
 家族歴: なし・あり
 (_____)
 既往: なし・あり (大動脈解離・心不全・大動脈手術 (_____ 才)・心臓弁手術 (_____ 才)・整形外科手術 (_____ 才)・眼科手術 (_____ 才)・妊娠 (_____ 回)・分娩 (_____ 回))
 具体的に (_____)
 現在の治療: 降圧剤 (_____) その他 (_____)

初期診断

初診時年齢 満 _____ 才
 診断名 _____ (診断時年齢 _____ 才)
 主症状 骨格系 :
 心血管系 :
 その他 :

臨床情報(平成 _____ 年 _____ 月 _____ 時点)

<骨格系>

MFS 様所見

(なし・あり・不明)	鳩胸
(なし・あり・不明)	漏斗胸 (手術 _____ 才・未)
(なし・あり・不明)	リストサイン&サムサイン
(なし・あり・不明)	側彎症 (20度以上・19度以下) (手術 _____ 才・未)
(なし・あり・不明)	脊椎迂り症 (手術 _____ 才・未)
(なし・あり・不明)	肘関節の伸展制限 (170度以下)
(なし・あり・不明)	扁平足に伴う内踵の内側変異
(なし・あり・不明)	股臼底突出

LDS 様所見

(なし・あり・不明)	眼間解離
(なし・あり・不明)	高口蓋
(なし・あり・不明)	口唇・口蓋裂 (軟口蓋裂: なし・あり・不明)
(なし・あり・不明)	二分口蓋垂 (幅広の口蓋垂: なし・あり・不明)
(なし・あり・不明)	頬骨低形成
(なし・あり・不明)	瞼裂外下方傾斜
(なし・あり・不明)	斜視 (手術 _____ 才・未)
(なし・あり・不明)	下顎後退
(なし・あり・不明)	頭蓋狭窄(頭蓋骨早期癒合 _____ 縫合) (手術 _____ 才・未)
(なし・あり・不明)	青色強膜
(なし・あり・不明)	水頭症 (手術 _____ 才・未)
(なし・あり・不明)	内反足 (手術 _____ 才・未)
(なし・あり・不明)	頸椎不安定症 (手術 _____ 才・未)
(なし・あり・不明)	関節弛緩性 (先天性股関節脱臼・その他 _____)

※その他 何か気づかれた点があればご記入下さい。

<皮膚系> (複数記載には該当するものに○)

- (なし・あり・不明) 透過性で血管が透けて見える皮膚
(なし・あり・不明) 柔らかくベルベット様の皮膚
(なし・あり・不明) 易出血性 (部位 _____)
(なし・あり・不明) 癍痕性皮膚萎縮 (肩・腹部・臀部・太腿・膝・下腿・他 _____)
(なし・あり・不明) ヘルニアの既往 (部位 _____)

※その他 何か気づかれた点があればご記入下さい。

<心血管系> (複数記載には該当するものに○)

- (なし・あり・不明) 大動脈基部(バルサルバ洞部)拡張・瘤・解離 (_____ 才時)
バルサルバ洞径 ① _____ cm (_____ 才時) ② _____ cm (_____ 才時)
(なし・あり・不明) その他の大動脈拡張・瘤・解離 (部位 _____) (_____ 才時)
(なし・あり・不明) 中小動脈瘤：鎖骨下動脈・冠状動脈・肝動脈・脾動脈・腎動脈・上腸管
膜動脈・総腸骨動脈・その他 (_____) (_____ 才時)
(なし・あり) 中小動脈解離・破裂 (部位 _____) (_____ 才時)
(なし・あり・不明) 脳動脈瘤 (部位 _____) (_____ 才時)
(なし・あり・不明) 動静脈瘻 (部位 _____) (_____ 才時)
(なし・あり・不明) 動脈蛇行：上行大動脈・下行胸部大動脈・腹部大動脈・頸動脈・椎骨・
鎖骨下・その他 (_____) (_____ 才時)
(なし・あり・不明) 先天性心奇形：PDA・ASD・VSD・二尖弁・その他 (_____)

手術歴 ①術式 _____ (_____ 才) ②術式 _____ (_____ 才)
③術式 _____ (_____ 才) ④術式 _____ (_____ 才)

※その他 何か気づかれた点があればご記入下さい。

その他

- 脊柱硬膜拡張 (なし・あり(CT・MRI)、未検査) (_____ 才時)
眼病変 (なし・あり：強度近視・網膜剥離・白内障・その他 _____ 才時)
歯科病変 (なし・あり：歯列異常・歯牙形成異常・その他 _____ 才時)
妊娠合併症 (なし・あり _____)
精神発達遅滞 (なし・あり _____ 才時)
アレルギー性疾患 (なし・あり：アトピー性皮膚炎・アレルギー性鼻炎・食物アレルギー・喘息・
その他 _____ 才時)
自己免疫性疾患 (なし・あり _____)
内臓破裂 (なし・あり _____) (_____ 才時)
肺病変 (なし・あり：気胸・プラ・血胸・その他 _____) (_____ 才時)

※その他 何か気づかれた点があればご記入下さい。

遺伝子解析 : 未検査、検査済み (変異なし・変異有り) (検査時年齢 _____ 才)

同定された遺伝子変異 TGFBR1 :

TGFBR2 :

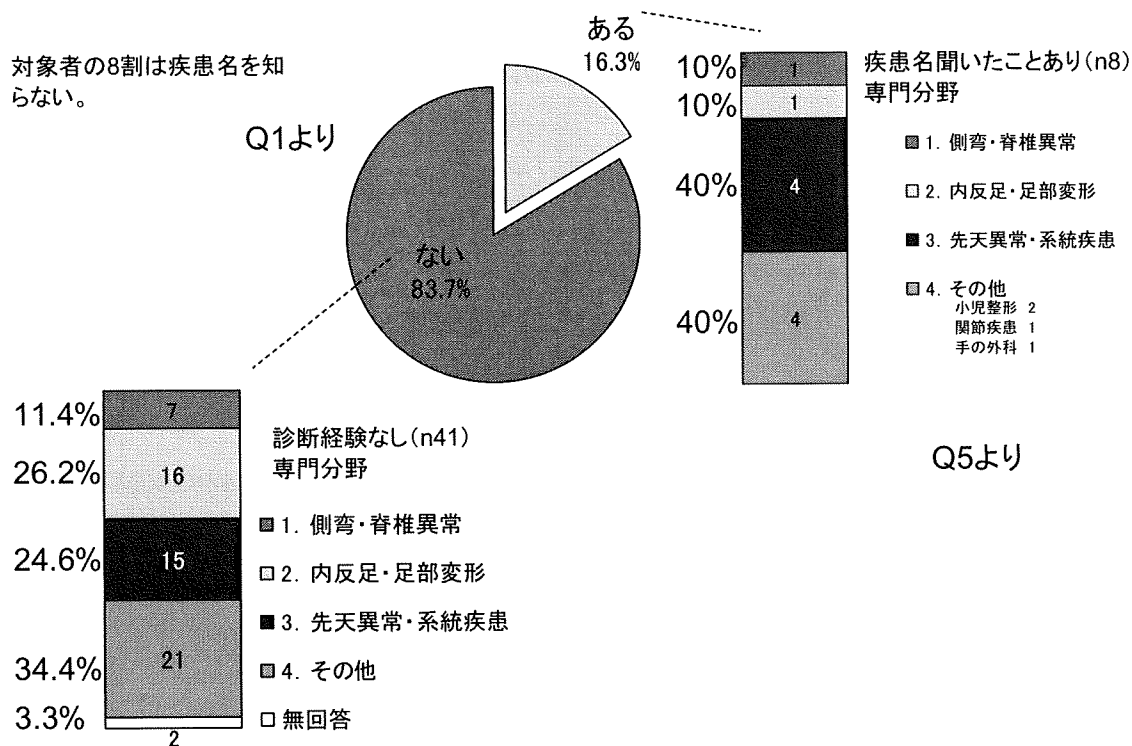
日本小児整形外科学会評議員への質問票調査結果

2009年12月、小児では診断のきっかけとなると予想される小児整形の分野にて、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実施した（回収率45.3%）。LDS疾患名を知っている対象者は16.3%にとどまったものの、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。

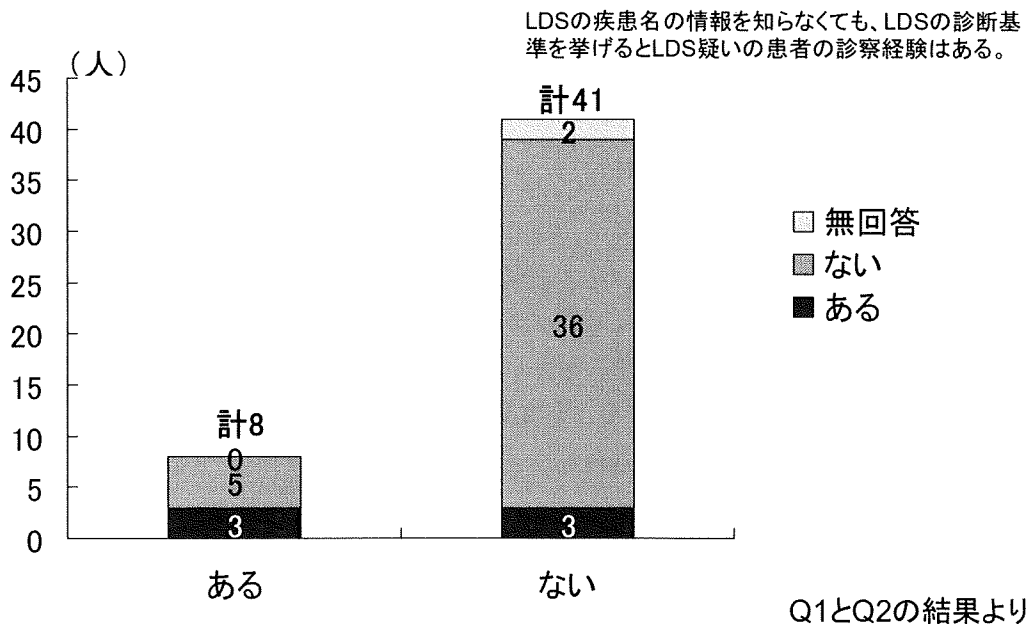
<質問項目>

- Q1. Loeyes-Dietz 症候群という疾患名を聞いたことがありますか？
 Q2. Loeyes-Dietz 症候群ではないかと疑われる患者様の診察をしたことがありますか？
 Q3. Loeyes-Dietz 症候群の遺伝子検査を依頼したことがありますか？
 Q4. 骨格系の症状（省略）を認める患者様で、血管系の所見を認める、または非典型的なマルファン症候群と思われる患者様（省略）を見られたことがありますか？
 Q5. ご専門の分野をお知らせください。
 Q6. 月間の新患症例数を教えてください。
 Q7. 月間の新患患者のうち、マルファン症候群あるいはその疑いのある患者様はどのくらいですか？
 Q8. マルファン症候群の患者様の診察のご経験をお知らせください。

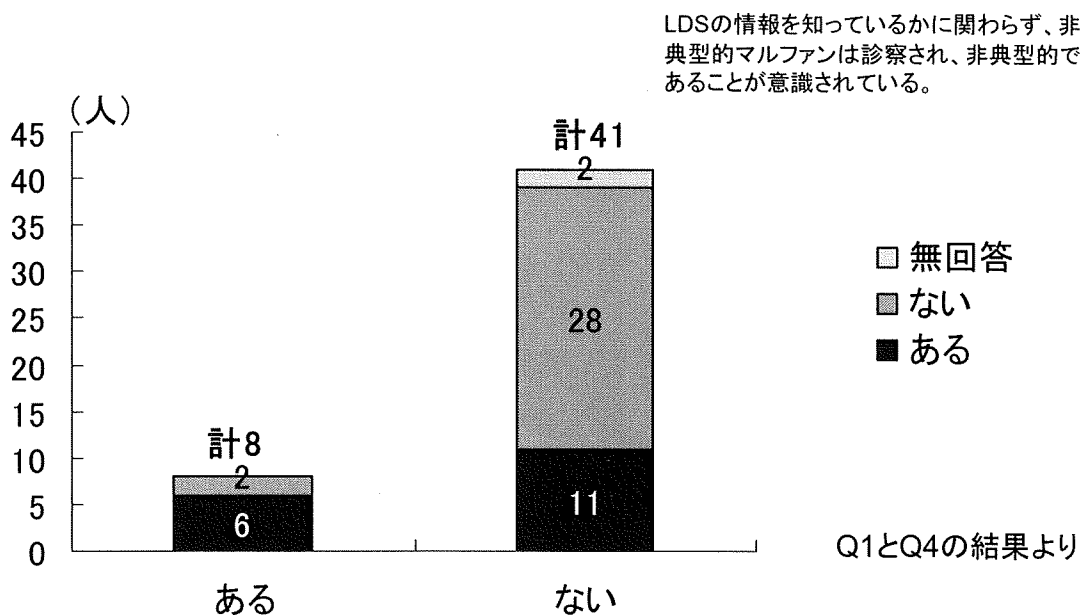
Q1. Loeyes-Dietz症候群という疾患名を聞いた ことがありますか？



Q2. LDSではないかと疑われる患者の診察をしたことがありますか？



Q4. 非典型的なマルファン症候群と思われる患者様を見られたことがありますか？



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

分担研究課題:

愛知県における Loey-Dietz 症候群小児患者の実態の研究

研究分担者

水野誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

研究要旨

Loeys Dietz 症候群は、2005 年にその原因遺伝子とともに発表された心血管症状と骨格系症状を特徴とするマルファン症候群類縁疾患であり、若年発症の大動脈解離など、早期に重症の心血管症状を伴うために早期診断が重要と考えられている。現在本症候群症例の報告及び情報の集積がなされているがまだ一般の小児科医への浸透は低く未診断のまま放置されている例も少なくないと考えられる。今回の研究の一環として愛知県における小児症例の把握を目的として質問紙調査を行い、また調査結果から疾患頻度の推計を試みた。

A. 研究目的

Loeys Dietz 症候群は若年発症の大動脈解離など、早期に重症の心血管症状を伴うために早期診断が重要と考えられている。本症候群について小児科医がどの程度認知しているか、小児症例の症例数、疾患頻度の推計を目的として愛知県内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医師を対象に質問紙調査を行う。また診断例についてその病像を検討する。

B. 研究方法

記名自記式質問紙調査

Loeys Dietz 症候群についての写真付きの詳細な解説文書を添付した上で、Loeys Dietz 症候群についての認知、本症患者もしくは疑い例の診療経験について記載を求

めた。

対象:愛知県内にある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 小児循環器担当医 19 名 小児整形外科医 9 名)。

C. 研究結果

質問紙送付数 28 件中 有効回答 21 件

内訳

小児循環器科	19 施設中	回答 13
小児整形外科	9 施設中	回答 5

【質問 1】

Loeys Dietz Syndrome という疾患名を聞いたことがありますか

小児循環器科医

・よく知っている

1

- ・聞いたことがある 3
- ・知らない 8

上記施設に問い合わせた重複を除き、下記の6例を確認した

小児整形外科医

- ・よく知っている 1
- ・聞いたことがある 2
- ・知らない 1

確定例 1: 既診断例 変異陽性 (小児科)
 確定例 2: 既診断例 変異陽性 (小児科)
 疑い例 1: 顔貌と症状からほぼ确实 (小児科)

【質問 2】

Loeys-Dietz 症候群ではないかと疑われる患者様の診察をしたことがありますか？ (診断されている必要はありません)

疑い例 2: 顔貌、大血管、関節症状が類似 (小児科)
 疑い例 3: 身体的特徴が類似 (小児科)
 疑い例 4: マルファン様で高身長が無く内反足 (整形外科)

小児循環器科医師

- ・ある 5
- ・ない 8

【確定例の概容】

小児整形外科医師

- ・ある 2
- ・ない 3

症例 1: 近親婚ない母(30 歳)父(31 歳)の第 2 子。兄(2 歳)は健康。在胎 41 週経膈分娩にて出生。哺乳不良、多発外表奇形を認め日齢 0 に NICU 搬送となった。出生時計測値体重 3,336g (-0.1SD)、身長 52.5cm(+1.2SD)

【質問 3】

骨格系の症状(側弯・後弯・漏斗胸・鳩胸・頸椎不安定症・内反足・扁平足)を認める患児で、血管系の所見を認める、または非典型的なマルファン症候群と思われる患者様(高身長を認めない、顔貌異常が気になる、口蓋裂がある、口蓋垂が割れている、など)を見られたことがありますか？

頭囲 35.5cm(+0.9SD)。口蓋裂、屈指、細長い指、内反足、鼠径ヘルニアを認める。NICU 入院時、心臓超音波検査で心室中隔欠損症(VSD)、心房中隔欠損症(ASD)、大動脈弁輪(AV)拡大、大動脈(Ao)と肺動脈(PA)起始部の拡張を認めた。日齢 3 から肺動脈血流増加による心不全が悪化。日齢 11 に肺動脈拘扼術施行した。術中所見で Ao と PA の著明な拡張、PA 起始部の動脈瘤(AN)を認め、Marfan 症候群類縁疾患が疑われた。日齢 34 から心嚢水貯留、AN および PA 拡張の急激な進行を認めたため、日齢 42 に VSD・ASD 根治術、肺動脈縫縮術を施行した。上記の経過より本症を疑い、遺伝子解析にて *TGFBR2* のミスセンス変異 c.1370 T>A, Met 457 Lys を認めた。

小児循環器科医師

- ・ある 3
- ・ない 10

小児整形外科医師

- ・ある 1
- ・ない 4

症例 2: 近親婚ない母(28 歳)父(30 歳)の第 1 子。在胎 39 週吸引分娩にて出生。出生体重 3156g(+0.2SD)、身長 52.0cm(+1.4SD)、頭囲 34.5cm(+0.5SD)。多発外表奇形として口蓋裂、指関節屈曲拘縮、内反足を認めた。新生児期に鼠径ヘルニア手術、内転足ギブス固定を行った。

生後 2 か月に眼振あり先天性網膜鑿の診断。2 歳時に口蓋裂手術施行。6 歳時、外傷性白内障・網膜剥離の術前スクリーニングで大動脈弁逆流(AR)、AV 拡大、動脈管開存(PDA)を初めて指摘。Marfan 症候群類縁疾患が疑われ精査目的の紹介受診。定額 6 か月、独歩 1 歳 6 か月、始語 1 歳。初診時盲学校(小学校)通学中(身障 2 級)、多動傾向あり。2 歳の妹は健康。7 歳時計測値、身長 127cm (+1.5SD) 体重 20kg (-0.8SD)。舟状頭、細長い顔、先天性網膜鑿、口蓋裂、屈指、細長い指、両足部変形、関節の過伸展、漏斗胸、胸腰椎後弯、小精巢等の身体的所見を認め本症を疑う。胸部レントゲンにて心拡大、超音波検査にて大動脈弁輪拡大、大動脈弁逆流を認める。遺伝子解析にて *TGFBR2* のミスセンス変異 c.1579 G>C, Ala 527 Pro を認めた。

【愛知県の小児期診断例から推計した本症の頻度】

小児循環器科の主要な病院での回答率 13/19 から 補足率 0.5~0.75 と仮定。同じく主な小児整形外科の返答 4/9 補足率 0.3 と仮定:LDS 確診もしくは疑い例 小児科 5 例整形外科1例として、 $5 \times 1 / 0.5 \sim 0.75 + 1 \times 1 / 0.33 \approx 13 \sim 9$ 人

愛知の小児人口 740 万 $\times 0.15$ (構成率) = 111 万人

上記から約 10 万人に1人 と推計した。

D. 考察

Loeys Dietz Syndrome が 2005 年にその原因遺伝子の同定とともに提唱されて以来、遺伝学分野ではしばしば症例報告がなされている。しかし今回のアンケートでも、小児循環器疾患を担当する医師においてすら 1/3 しか本症候群を知らないという結果の如く、臨床に携わる小児科医にはまだ疾患自体が認識されていない。小児期からすでに心血管病変で致命的になることもある本症候群を小児科医に早期に認知させることは非常に重要であると考えられる。

小児期に診断される本症候群は、今回呈示した 2 症例でも明らかなように眼間開離、舟状頭蓋などの特徴的顔貌、口蓋裂、胸郭変形、内反足、長い手指などの身体的特徴から診断可能な例であると考えられる。質問紙調査でも本症を知らない医師でも、添付の資料の読後に本症の診療経験を認識したケースもあり、本症の外見的特徴が周知されれば十分に早期診断が可能であると考えられる。顔貌、頭部形態、四肢の形態などから小児科診療において、内反足、関節症状、漏斗胸などからは整形外科診療において診断の機会があり、また循環器科、眼科、口腔外科の診療においても可能である。

症例 1 のように新生児期~乳児期に心血管系の顕著な症状を呈するケースがあり、早期診断の重要性が一層強く認識された。

今回小児期の診断例から本症の発生頻度を推計し約 10 万人に 1 人とした。しかしながら成人期に大動脈解離で診断された例では身体的特徴が少ないとの報告もあり、外表的特徴の軽重についての評価も十分ではない。発症頻度の正確な評価は今後のさらなる症例の集積による疾患全体像の理解を待つ必要がある。

E. 結論

愛知県内の Loeyes Dietz 症候群小児例の把握のために質問紙調査を行った。循環器担当医の約1/3 しか本症を知らず小児科医の本症の認知度は低いと考えられた。乳児期から心血管合併症を呈する例を認めた。疾患頻度については約 1/10 万を推計した。しかし小児期に身体的特徴を呈さない症例もあり本症の全体像の理解を待つ必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

村松友佳子、孫田みゆき、深澤佳絵、加藤太一、古庄知己、森崎裕子、森崎隆幸、水野誠司 : Loeyes-Dietz 症候群の 2 例
第 32 回 小児遺伝学会学術集会 奈良市
2009.4.16

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし