

平成21年度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

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
分担研究課題：ロイス・ディーツ症候群関連疾患の遺伝子解析

分担研究者 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

研究要旨：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）類縁疾患の疑いで遺伝子解析を依頼された症例患者 256 例（今研究開始以降 49 例）に対して、*FBN1*・*FBN2*・*TGFBR2*・*TGFBR1* 遺伝子の解析を行った。また、手術時摘出組織が得られた 14 例については、*COL3A1* 遺伝子の解析もあわせて行った。その結果、*FBN1* 変異を 174 例、*FBN2* 変異を 2 例、*TGFBR1* 変異を 12 例、*TGFBR2* 変異を 15 例、*COL3A1* 変異を 2 例において検出した。発端者 207 例の解析では、*FBN1* 変異 134 例、*FBN2* 変異 2 例、*TGFBR1* 変異 10 例、*TGFBR2* 変異 13 例であった。これより、①MFS 類縁疾患を疑われる患者（発端者）の約 11% ($23/207=0.11$) が遺伝子診断よりロイス・ディーツ症候群(LDS) である、②*FBN1* 変異：*TGFBRs* 変異=134:23 より、MFS と LDS の患者比は約 6:1 である、ことが示された。また、検出された変異は、*TGFBR1* 遺伝子 GS ドメインに変異のある 2 症例以外の 25 例は全てキナーゼドメインの保存されたアミノ酸のミスセンス変異あるいはスプライス変異であり、NMD(Nonsense Mediated Decay)と関連する PTC(Premature Termination Codon)変異は、検出されなかった。

A. 研究目的

ロイス・ディーツ症候群（LDS）は *TGFBR1* 遺伝子又は *TGFBR2* 遺伝子の変異により発症する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（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るといわれており、患者管理の面からも、他の類縁疾患との鑑別診断が必要である。しかし、臨床所見のみか

らは、類縁結合織疾患、とりわけ MFS 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。したがって、LDS の疾患頻度や患者数の把握、臨床像の解析、さらには、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結びつける、という本研究の遂行のためには、LDS のみならず他の類縁結合織疾患をも含めた患者の遺伝子解析が必須である。そこで、今回は、これまでに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）類縁疾患の疑いで遺伝子

解析を依頼された症例について、類縁疾患の原因遺伝子を含めて解析を行った。また、将来の応用研究に備えて、初期培養細胞の凍結保存を行った。

B. 研究方法

I) 遺伝子解析

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 を用いて以下の解析を行った。

① Exonic PCR-direct sequencing 解析
FBN1 遺伝子 (全 65 エクソン)、*FBN2* 遺伝子 (第 22~36 エクソン)、*TGFBR1* 遺伝子 (全 9 エクソン)、*TGFBR2* 遺伝子 (全 8 エクソン) について、各エクソン毎に、エクソン・イントロン境界領域を含むゲノム領域を増幅可能な PCR プライマーを設計し、ゲノム DNA を PCR 法にて増幅し、EXO-SAP 法にて増幅プライマーを除去した後、直接シーケンス法にて、配列解析を行った。
この解析は、全発端者症例について施行した。

② MLPA (Multiplex

Ligation-dependent Probe Amplification) 解析

FBN1 遺伝子、*TGFBR2* 遺伝子、*TGFBR1* 遺伝子の各エクソンについて設計された MLPA プローブを用い、これらの領域のゲノム量の定量解析を行った。(使用プローブ P-065/P-066、P-148 (Holland 社))

この解析は、a)①により、原因変異の同定されなかった症例について施行した。

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。また、培養細胞については、puromycin 添加により NMD による異常トランスクリプトの分解を抑制した後に、同様の実験を行った。

この解析は、組織検体が得られた 14 例について施行した。

II) 患者組織由来細胞の凍結保存

大動脈置換手術時に摘出された患者大動脈組織は、外膜および中内膜に剥離分離した後、10%FBS 加 DMEM 培地で explant culture を行った。周囲から遊走・増殖してくる細胞を 0.05%トリプシン処理により継代培養し、P1~2 で TC プロテクター液に懸濁し-133℃で凍結保存を行った。

C. 研究結果

I) 遺伝子解析

患者 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)

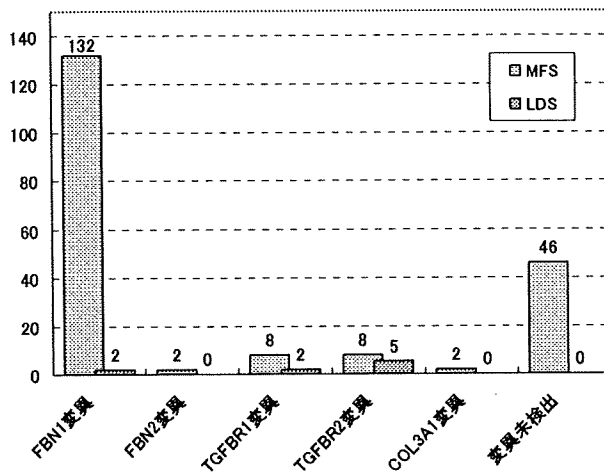


図 1. 発端者 207 例で検出された遺伝子変異

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 例の解析では 132 例に *FBN1* 遺伝子変異、8 例に *TGFBR1* 遺伝子変異、8 例に *TGFBR2* 遺伝子変異を認めた。一方、臨床的に LDS(疑い)と診断されていた発端者 9 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* 遺伝子変異を検出した。

検出された *TGFBR1/TGFBR2* 遺伝子変異について、変異部位別に見てみると、*TGFBR1* 遺伝子変異では、GS ドメイン (2)、キナーゼ活性ドメイン (10) であり、*TGFBR2* 遺伝子変異は全てキナーゼ活性ドメイン (15) であった。また、MLPA 解析で検出できるようなエクソン単位の欠失は、今回の解析では検出しなかった。

II) 患者組織由来細胞の凍結保存

今研究期間中 (H21.6.10~H22.3.31) に大動脈摘出組織からの初代培養を 25 検体について行い、凍結保存を行った。このうち、9 例については *FBN1* 遺伝子変異が、1 例については *TGFBR2* 遺伝子変異が同定されている。

D. 考察

LDS あるいは MFS が疑われた患者 256 名 (発端者 207 名) を解析した。このうち、*FBN2* 遺伝子変異を検出した 2 例は、初期診断では MFS とされていたが、詳細に臨床像を再検討したところ、臨床的にも Beals 症候群であることが確認された。また、*COL3A1* 遺伝子変異を検出した 2 例も同様に MFS と診断されていたが、臨床像の再検討により、血管型エーラスダンロス症候群であることが確認された。全体としては、MFS あるいは LDS が疑われた発端者のうち、65% (134/207) で *FBN1* 遺伝子変異、11% (23/207) で *TGFBRs* 遺伝子変異が同定された。*FBN1* 遺伝子変異 : *TGFBRs* 遺伝子変異の比は、134:23 = 5.83:1 ≒ 6:1 であることより、従来、LDS は MFS の 5% 程度といわれていたが、それより多い可能性が示唆された。

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* 遺伝子の cbEGF ドメインの保存されたアミノ酸のミスセンス変異を認めた。このうち、顔貌所見や知的発達障害の合併より LDS が疑われた 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、高度の頸部動脈蛇行を認め LDS が強く疑われたが、cbEGF ドメインの保存されたシステインの病原性の明らかな変異であり、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。

以上より、MFS と LDS は、臨床所見

のオーバーラップも多く、鑑別が難しい疾患であり、また、Beals 症候群や血管型エーラス症候群などの類縁疾患との鑑別もしばしば問題となることが明らかとなった。一方で、遺伝子検査の結果は、実際の臨床診断と矛盾することはなく、鑑別診断においても、遺伝子解析は重要であると考えられた。

E. 結論

MFS と LDS は、臨床所見のオーバーラップも多く、鑑別が難しい疾患であるが、遺伝子診断は、これらの鑑別診断において重要な役割を果たしていることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, Ogino H, Higashi M, Okajima T, Yoshimuta T, Tsutsumi Y, Nonogi H, Morisaki T: Characteristics in phenotypic manifestations of genetically proven Marfan syndrome in a Japanese population. *Am J Cardiol* 103:1146-1148, 2009

Yamawaki T, Nagaoka K, Morishige K, Sadamatsu K, Tashiro H, Yasunaga H, Morisaki H, Morisaki T: Familial thoracic aortic aneurysm and dissection associated with marfan-related gene mutations: case report of a family with two gene mutations. *Intern Med* 48:555-558, 2009

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
non-familial non-syndromatic
thoracic aortic aneurysm and/or
dissection. Hum Mutat 30:1406-1411,
2009

2. 学会発表

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 (平成 21 年 9 月 25 日 東京) (ワ
ークショップ)

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 (平成 21 年 9
月 25 日 東京)

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
(Oct. 21, 2009 Honolulu)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度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

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
分担研究課題：ロイス・ディーツ症候群の臨床像に関する検討

研究分担者 坏 宏一
日本医科大学付属病院 集中治療室 助教

研究要旨：Loeys-Dietz syndrome (LDS)において、大動脈解離と大動脈基部拡大に対する手術などの大動脈イベントがどのような時期に起こるかは十分に明らかになっていない。大動脈イベントの発症に関してマルファン症候群(MFS)と比較することを目的として本研究を行った。LDS群はMFS群と比較して、最初の大動脈イベントの起こった年齢は若く(23±7* vs. 33±8歳)、大動脈解離が多い傾向があり(50%* vs. 38%)、2回の解離発症が多かった(50%* vs. 9%)。LDSにおける大動脈イベントは、マルファン症候群と比較して若年で発症するため、注意深い臨床経過の観察が必要である。

A. 研究目的

Loeys-Dietz syndrome (LDS)はマルファン類縁疾患の一つで、TGF-β受容体遺伝子の異常がその原因であり、またその臨床像が少しずつであるが明らかになってきた。しかしながら、その臨床経過に関して十分なデータが得られているとは言い難い。そこで、LDSの臨床経過、とくに大動脈解離と大動脈基部拡大に対する手術などの大動脈イベントがどのような時期に起こるかを検討し、マルファン症候群と比較することを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

結合織障害が疑われた15歳以上の患者で、遺伝子検査を受けることに同意した123人のうち、遺伝子検査でFBN1遺伝子の異常を認めかつ臨床検査でGhent基準を満たしたMFS群(n=58)と、遺伝子検査でTGF-β受容体遺伝子1または2の遺伝子異常を認めたLDS群(n=8)とを以下に関して比較

検討した。背景(年齢、性別、家族歴、大動脈基部径、MFSと診断された年齢、MFSと診断されたきっかけ)、Ghent基準(骨格系病変、心血管病変、眼病変、肺病変、皮膚病変、硬膜拡張)、大動脈イベント(大動脈解離、大動脈破裂、大動脈瘤に対する手術)の有無とその発症時期。

遺伝子検査は国立循環器病センターの倫理委員会から承認を得ており、各個人には十分な説明を行った上で書面で同意を得た。

C. 研究結果

LDS群 vs MFS群の比較において(1)背景：遺伝子検査時の年齢は若く(30±11歳 vs. 37±10歳、*p<0.05)、低身長(男177±4* vs. 184±5cm、女160±4* vs. 173±8cm)、MFSと診断された年齢が若く(20±9* vs. 29±8歳)。MFS診断のきっかけは、LDS群ではAD(50%)が最多、一方MFS群は家族歴(33%)、が最多であった。(2)Ghent基準：骨格病変が少なく(38%* vs. 83%)、

眼病変も少ない (0%* vs. 33%)。 (3)大動脈イベント：最初の大動脈イベントの起こった年齢は若く (23±7 * vs. 33±8 歳)、大動脈解離が多い傾向 (50%* vs. 38%)、2回の解離発症が多かった (50%* vs. 9%)。

D. 考察

LDS の疾患概念が確立され、臨床データが集積されつつあるなかで、いまだ十分な臨床経過が明らかとなっていない。今回の検討では LDS 群における大動脈イベントは MFS 群より若年で発症し、また 2 回の大動脈解離が発症することが多い。よって MFS に比べて大動脈の脆弱であることが予想され、MFS とは異なった対応が必要であると考えられた。

E. 結論

LDS における大動脈イベントは、マルファン症候群に比較して若年で発症するため、注意深い臨床経過の観察が必要である。

G. 研究発表

<論文発表>

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. Circulation Journal (in press) 2010

<学会発表>

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 (口述) 第57回日本心臓病学会学術集会 (札幌) 2009/9/18

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度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

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
分担研究課題：国立循環器病センター血管内科受診症例の臨床的研究

研究分担者 塘 義明
国立循環器病センター 心臓血管内科

研究要旨：遺伝子診断で TGF β 受容体変異を確認し得たロイス・ディーツ症候群（LDS）6 例の病歴や身体所見を比較検討し、その臨床的特徴の考察を行った。【結果】6 例のうち 4 例が大動脈解離や大動脈瘤の家族歴を有していたが、大動脈解離発症前に診断し得た 1 例以外は全て大動脈解離発症後の診断であった。【考察】大動脈疾患発症前に LDS の診断を受けて早期の治療介入をされた例が殆ど無い理由として、高身長などマルファン症候群に見られるような身体的な特徴が無い例が多いことが考えられる。【結論】LDS の早期診断のためには大動脈疾患の家族歴を有する例への早期介入が重要である。

A. 研究目的

TGF β 受容体異常として知られるロイス・ディーツ症候群はマルファン症候群類縁疾患として位置づけられているが、現在明確な診断基準は無く、マルファン症候群疑いとして加療されている場合が多いと推察される。今回、ロイス・ディーツ症候群の診断基準作成に向けて当センターで診断し得た症例の臨床的特徴を考察する。

B. 研究方法

当院にて遺伝子解析を実施し、TGF β 受容体異常が確認された患者 6 名について、病歴および診察所見、画像所見などを比較検討した。

C. 研究結果

症例 6 名の内訳は男性 4 名女性 2 名、5 例が TGF β 1 型受容体変異、1 例が TGF β 2 型受容体変異。初診時年齢は男性 15～48 歳（28.5 \pm 15 歳）、女性 20～37 歳（28.5

\pm 12 歳）で受診の発端は 5 例が急性大動脈解離発症や解離性大動脈瘤の拡大による胸部レントゲン異常で、4 例が 1 親等以内に大動脈解離や大動脈瘤の家族歴を有していたにもかかわらず大動脈解離の発症前に診断し得た例は上行大動脈拡大の 1 例のみであった。身体的特徴のうち、身長が男性 180 \pm 2.5cm、女性 162 \pm 2cm、リストサイン、サムサイン 0 例、漏斗胸 2 例、側弯 0 例、斜視 3 例でマルファン症候群の診断基準を満たす例は無かった。

5 例が大動脈解離急性期あるいは亜急性期に上行大動脈置換を実施されており、当院受診目的は残存部位に対する手術目的であった。小動脈瘤の合併は 1 例のみで、冠動脈瘤、上腸間膜動脈瘤であった。

D. 考察

2004 年 11 月より 2009 年 12 月までに遺伝子検査にて TGF β 受容体変異が証明された 6 例のロイス・ディーツ症候群例の臨床的特徴を検討したが、早期診断で急性大

動脈解離を予防し得た例は 1 例のみであったが、マルファン症候群と異なり骨格系などの身体学的特徴が明確でない事が早期診断を困難にしている可能性がある。

E. 結論

当院で経験した 6 例の検討では身体学的特徴など非侵襲的検査で大動脈疾患の発症を予測し得た例は無く、家族歴聴取の重要性および小児例も含めて多数例での検討の必要性が示唆された。

G. 研究発表

2. 学会発表

坪宏一、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.「マルファン症候群における大動脈解離の発症について」 第 57 回日本心臓病学会学術集会 (平成 21 年 9 月 札幌)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度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

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
分担研究課題：ロイス・ディーツ症候群の小児症例の臨床的研究

分担研究者

古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

研究要旨：高度医療が必要な児が長野県立こども病院と信州大学医学部附属病院に集中する長野県においてロイス・ディーツ症候群（LDS）児の収集を行い、3例を見出した。また、新生児期に重篤な心血管症状を呈した1症例について、詳細な臨床的および分子遺伝学的解析を行い、LDSの新生児期の検出法およびマネジメントを検討した。新生児期にLDSを疑うには、口蓋裂、屈指症、内反足、PDAがピックアップされやすい重要な所見である。また、小児整形外科、小児循環器科、小児眼科から、特徴的所見を見出すことも有用と考えられる。心血管病変のマネジメントに関しては、左右短絡性心奇形を合併する場合、肺動脈絞扼術は大動脈・肺動脈拡張を増悪させる危険性があり、通常の児と同様に必要であれば心内修復術を行うのが妥当と考えられた。

A. 研究目的

ロイス・ディーツ症候群(LDS)は、TGFBR1またはTGFBR2遺伝子変異に基づき、大動脈瘤を主症状として多系統臓器の病変を呈する常染色体優性遺伝疾患である。LoeysおよびDietzらにより確立された新しい疾患概念である(Loeys et al. Nat Genet 37: 275-281, 2005; Loeys et al. NEJM 355: 788-798, 2006)。動脈蛇行と瘤、眼間開離、二分口蓋垂または口蓋裂を3徴候とし、他にも頭蓋顔面の特徴(頭蓋早期癒合症、頬部低形成、下顎後退、青色強膜、水晶体脱臼)、骨格系の特徴(四肢の長い体型、くも状指、胸郭異常、側彎症、内反足、屈指症、関節弛緩、頸椎不安定性)、皮膚の特徴(ピロード様、皮下静脈が透過する薄い皮膚)、先天性心疾患(PDA、ASD)、および発達

遅滞を呈する。これまでに160例以上が論文報告されているが、小児期の臨床像やマネジメントのあり方は確立されていない。本研究では、高度医療が必要な児が県立こども病院と信州大学医学部附属病院に集中する長野県においてLDS児の収集を試みた。また、新生児期に重篤な心血管症状を呈した1症例について、詳細な臨床的および分子遺伝学的解析を行い、LDSの新生児期の検出法およびマネジメントを検討した。

B. 研究方法

①長野県におけるLDS症例の収集

長野県においては、手術など高度医療が必要な小児は県立こども病院と信州大学医学部附属病院に集中する。分担研究者は、県立こども病院の遺伝科非常勤医師であり、両施設における患者情報を収集しうる。両

施設の診療録を調査し、LDS と確定診断されている症例を収集した。なお、分子遺伝学的解析を行う際には、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する指針に則り、臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを通じて、インフォームドコンセントが得られている。

②重篤な心血管症状を呈した 1 新生児例の検討

森崎裕子博士（代表研究者）および村松由佳子医師（名古屋第一赤十字病院小児科）との共同研究である。

C. 研究結果

①長野県における LDS 症例の収集

県立こども病院および信州大学医学部附属病院の患者情報を検索し、3 症例を見出した。1 歳男児 (*TGFBR2* 変異)、5 歳男児 (*TGFBR2* 変異)、15 歳男児 (*TGFBR2* 変異) である。全例が上行大動脈拡張および内反足を有し、2 例が増殖性硝子体網膜症を、また 2 例がアトピー性皮膚炎を呈した。上行大動脈拡張に対する治療は、5 歳男児ではロサルタン内服が行われた。15 歳男児では β 遮断薬とロサルタン内服が行われたが、上行大動脈拡張は進行し、上行大動脈根部置換術が施行された。

②重篤な心血管症状を呈した 1 新生児例の検討

本症例は、在胎 41 週、3336g で出生、哺乳力不良にて NICU に入院した。入院時、口蓋裂、下顎後退、くも状指、屈指症、内反足、そけいヘルニアが認められた。心エコーにて、VSD、ASD、大動脈弁輪拡大、大動脈根部および主肺動脈瘤が見出された。VSD、ASD に伴う左右短絡の増加によりうっ血性心不全が進行したため、日齢 12 に PA 絞扼術が施行された。しかし、大動脈弁

輪拡張、大動脈根部および主肺動脈瘤が増悪し、うっ血性心不全も進行したため、日齢 42 に VSD、ASD のパッチ閉鎖術および肺動脈形成術が施行された。その後、心不全は軽快し、気胸や気管軟化症のため気管切開と陽圧換気を要したが、日齢 200 に退院した。さらなる大動脈弁輪拡張、大動脈根部および主肺動脈瘤の進行予防のため、ACE 阻害薬が開始された。1 歳 10 か月時までのフォローのなかで、大動脈弁輪拡張、大動脈根部および主肺動脈瘤の増悪は見られていない (Muramatsu et al. *Am J Med Genet A* 152A: 417-421, 2010)。

全身的な骨格症状および早期発症大動脈・肺動脈拡張から、マルファン症候群類縁疾患を疑い、国立循環器病センターの研究に参加、*FBN1*、*FBN2*、*TGFBR1*、*TGFBR2* スクリーニングを行った。結果、*TGFBR2* 変異が検出され、臨床症状と合わせ、LDS (type1B) と確定診断された (Muramatsu et al. *Am J Med Genet A* 152A: 417-421, 2010)。

D. 考察

長野県において LDS 症例を 3 例見出した。今回の調査から、小児症例の収集においては、以下の 3 つのリクルート法が考えられた。①小児整形外科から：出生時、内反足、くも状の屈指を呈する症例のなかで、口蓋裂を合併している場合、分子遺伝学的スクリーニングを進める。②小児循環器から：小児期発症の上行大動脈拡張を呈する症例に対する分子遺伝学的スクリーニング。③小児眼科より：両眼硝子体網膜症を有する児のなかで、内反足、くも状の屈指、口蓋裂、上行大動脈拡張のいくつかを有する場合、分子遺伝学的スクリーニングを進める。

重篤な心血管症状を呈した 1 新生児例の検討および文献的検討から、新生児期に LDS を疑うポイントは、口蓋裂、屈指症、内反

足、および PDA（心雑音で気付かれる）のうちいくつかを有する児において LDS を想起することと考えられた。心血管病変のマネジメントにおいては、本症例のように VSD、ASD、PDA などに伴う左右シャントおよび大動脈・肺動脈拡張を合併している場合には、肺動脈絞扼術により症状が悪化する可能性があり、一定の体重があれば通常の児と同様に肺動脈絞扼術を経ずに、心内修復術を行うのが妥当と考えられた。

E. 結論

長野県において見出された LDS3 例および重篤な心血管症状を呈した 1 新生児例の臨床像を分析した。新生児期に LDS を疑うには、口蓋裂、屈指症、内反足、PDA がピックアップされやすい重要な所見である。また、小児整形外科、小児循環器科、小児眼科から、特徴的所見を見出すことも有用と考えられる。心血管病変のマネジメントに関しては、左右短絡性心奇形を合併する場合、肺動脈絞扼術は大動脈・肺動脈拡張を増悪させる危険性があり、通常の児と同様に必要であれば心内修復術を行うのが妥当と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Muramatsu Y, Kosho T (corresponding author), 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*. 2010 Feb; 152A(2):

417-21.

Yamazaki M, Kosho T (equal contribution, corresponding author), Kawachi S, Mikoshiba M, Takahashi J, Sano R, Oka K, Yoshida K, Watanabe T, Kato H, Komatsu M, Kawamura R, Wakui K, Knappskog PM, Boman H, Fukushima Y. Cold-induced sweating syndrome with neonatal features of Crisponi syndrome: longitudinal observation of a patient homozygous for a CRLF1 mutation. *Am J Med Genet A*. 2010 Mar; 152A(3): 764-9.

佐畑貴之, 津田聡, 山岸俊夫, 阿保昌樹, 実方一典, 青木洋子, 古庄知己, 簾持淳. 今月の症例 習慣性の腸管破裂にて Ehlers-Danlos 症候群と判明した 1 例. *日本内科学会雑誌* 98 (4): 140-142, 2009. 4 月

古庄知己. 網膜芽細胞腫. *トンプソン&トンプソン 遺伝医学 (監訳 福嶋義光), メディカル・サイエンス・インターナショナル (東京), 318-319, 2009.4.1*

古庄知己. 13 トリソミー症候群. *小児科診療増刊号「小児の症候群」* 72 Sup: 15, 2009. 4 月

古庄知己. 18 トリソミー症候群. *小児科診療増刊号「小児の症候群」* 72 Sup: 19, 2009. 4 月

古庄知己. 神経線維腫症 I 型. *小児科診療増刊号「小児の症候群」* 72 Sup: 106, 2009. 4 月

- 古庄知己. 染色体異常症のファミリー・サポートグループ. 小児内科 41 (6) : 910-915, 2009. 6月
- 古庄知己. 二分脊椎の遺伝カウンセリング. 小児外科 41 (7) : 730-735, 2009. 7月
- 古庄知己. 13 トリソミー. 小児内科 41 増刊号「小児疾患診療のための病態生理 2」 233-235, 2009. 8月
- 古庄知己. 18 番染色体異常症. 小児内科 41 増刊号「小児疾患診療のための病態生理 2」 240-242, 2009. 8月
- 古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群, Marfan 症候群. 小児内科 41 増刊号「小児疾患診療のための病態生理 2」 973-980, 2009. 8月
- 古庄知己. SGA の疫学と発症要因 胎児側の要因. 周産期医学「特集: SGA をめぐる諸問題」 40(2) : 170-173, 2010. 2月
- 古庄知己. 先天異常児の発達支援. 周産期医学 (in press)
- 古庄知己. 脱臼, 皮膚裂傷を繰り返す 30 歳女性. 視診・触診でわかる内科疾患の診かた (in press)
- 古庄知己. 18 トリソミーの自然歴およびマネジメントの確立をめざして. 小児科学会誌 (in press)
- 古庄知己. 保因者診断とその進め方. 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカルドゥー (in press)
- 古庄知己. 検査実施の妥当性 (カンファレンスと倫理委員会). 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカルドゥー (in press)
- 古庄知己. 健康管理 (遺伝カウンセリングから地域の医療や福祉へ). 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカルドゥー (in press)
2. 学会発表
- 古庄知己. 周産期医療における臨床遺伝の関わりー染色体異常症を中心にー. 2009 年度総合周産期母子医療センター研修会 (平成 21 年 6 月 26 日 於 沖縄県立中部病院) (招待講演)
- 古庄知己. 難聴の遺伝カウンセリング. 第 1 回難聴遺伝子の研究会 (平成 21 年 10 月 23 日 於 新横浜プリンスホテル, 横浜) (招待講演)
- 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 (平成 22 年 1 月 22 日 於 信州大学医学部附属病院, 松本) (招待講演)
- 古庄知己. 酵素補充療法が可能となったファブリー病の診療における遺伝子診療部の役割. 長野県酵素補充療法研究会 (第 10 回信州ハート倶楽部との合同開催) (平成 21 年 5 月 30 日, 於 信州大学医学部附属病院新外来棟 4 階大会議室) (一般演題)

古庄知己, 赤澤陽平, 元木倫子, 清水 隆,
高橋淳, 相澤万象, 伊澤淳, 笠井宏樹,
池田宇一, 和田有子, 天野 純, 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
セリング学会学術集会 (平成 21 年 7
月 24 日~26 日, 於 兵庫医科大学
平成記念会館) (一般演題)

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, 渡邊 淳,
旗持 淳, 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 (平成 21 年
9 月 24 日~26 日, 於 高輪プリンス
ホテル, 東京) (一般演題)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度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

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
分担研究課題：国立循環器病センター小児科受診症例の臨床的研究

研究分担者 白石公
国立循環器病センター 小児循環器診療部 部長

研究要旨：我々は Marfan 症候群や Loays-Dietz 症候群を含む様々な先天性心疾患を認める患者の末梢血 DNA より、心臓形態形成や弁形成に重要な成長因子や転写因子の遺伝子解析を行うとともに、胎生期の母体の環境要因に関する詳細な臨床情報を収集している。その中で比較的大きな心房中隔欠損に大動脈起部拡大を合併した小児患者において、Loays-Dietz(LD)症候群に特徴的な臨床症状と TGFBR2 に変異が認められた。LD 症候群に合併する先天性心疾患からの診断のアプローチと問題点について検討した。

A. 研究目的

LD 症候群では心血管系病変として進行性の大動脈基部拡大、動脈瘤形成、動脈の蛇行などの他に、心房中隔欠損や動脈管開存などの先天性心疾患が合併する。そのため、LD 症候群に特徴的な顔貌や骨格異常ではなく、検診での心雑音の指摘など、先天性心疾患を契機に LD 症候群が発見される可能性も高い。先天性心疾患として発見され、LD 症候群が疑われた小児例の遺伝子異常について検討した。

B. 研究方法

患者およびその家族より末梢血を採血し、リンパ球を分離株化して、TGFBR のみならず TGF に関連したシグナル伝達物質の解析を行う。同時に妊娠前後の母体の臨床および環境要因の家族歴や妊娠歴などの詳細な臨床情報を収集する。本研究はヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守し、国立循環器病センター倫理委員会の承認を経て行われる。研究対象者に対する人権擁護上の配慮もとられ、研究対象者

に対する不利益、危険性の排除や説明と同意も行われる。

C. 研究結果

手術適応のある比較的大きな心房中隔欠損および明らかな大動脈起部拡大のみられた小児患者に、Loays-Dietz 症候群に特徴的な臨床症状（眼間解離と軟口蓋裂を含む特徴的な顔貌と脊柱側彎）が確認され、森崎裕子主任研究者による遺伝子検査の結果、TGFBR2 に変異が認められた。

D. 考察と結論

患者は心房中隔欠損に対する外科手術を予定しているが、LD 症候群に伴う血管や皮膚の脆弱性および骨格の異常は、心臓外科手術での危険因子となると考えられた。

D. 結論

大動脈基部拡大とともに特徴的な顔貌のみられる小児では、LD 症候群を疑い、病状の進行を予測するとともにアンギオテンシン受容体拮抗剤の投与を考慮する上でも、

積極的に遺伝子検査を行う必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度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

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
分担研究課題：ロイス・ディーツ症候群の画像所見

研究分担者： 東 将浩 国立循環器病センター放射線診療部 医長
研究協力者： 河野 淳 国立循環器病センター放射線診療部 専門修練医

研究要旨：

Loeys-Dietz Syndrome (LDS) 11症例の画像診断所見を調査し、Marfan症候群（以下MFS）と比較した。LDSにおいて、大動脈基部拡張は全症例に認めた。大動脈解離は、年齢とともに有病率が上昇した。椎骨動脈の蛇行は全例に存在した。分枝血管の瘤は、MFSよりも多い傾向にあった。

LDSの硬膜囊比 (DSR) は、正常例に比し大きかった。MFSと比較すると、小さい傾向にあった。

A. 研究目的

若年者における大動脈解離の原因として、Marfan 症候群（以下 MFS と略す）やその類縁疾患などの結合織疾患が挙げられる。Loeys-Dietz syndrome（以下 LDS と略す）は、MFS 類縁疾患の一つであり、transforming growth factor- β receptor (TGFBR)の異常が原因とされる。LDS の大動脈病変は、MFS と比較してより若年で発症する傾向があり、この二つの疾患を鑑別することは、患者の治療戦略を考える際に重要である。今回、我々は LDS と MFS の画像的な相違を、血管病変と硬膜囊拡張に関して調査した。

B. 研究方法

本研究に関して、倫理委員会の承認を得た。後向き研究のため、同意書は得ていない。LDS 11 症例、MFS 20 症例に

対して、CT を用いた解析を行った。

C. 研究結果

LDS において、大動脈基部拡張は全症例に認めた。大動脈解離は、年齢とともに有病率が上昇した。椎骨動脈の蛇行は全例に存在した。分枝血管の瘤は、MFS よりも多い傾向にあった。

LDS の硬膜囊比 (DSR) は、正常例に比し大きかった。MFS と比較すると、小さい傾向にあった。

D. 考察

LDS では大動脈病変（大動脈基部拡張、解離、瘤）、末梢動脈瘤の発生が多いことは過去の報告でも認める。我々は、LDS において椎骨動脈の蛇行が生じることに注目して調査を行った。その結果、ほぼ全例で認めることが判明し、若年の LDS において特徴的な所見と考えられる。

硬膜囊拡張は、MFS 診断の基準の一つである。典型例では容易に診断できるが、異常かどうか迷う症例も多い。LDS では MFS より硬膜囊拡張の程度が小さいようだが、今後の基準作りが必要な領域である。

E. 結論

LDS と MFS の画像的な相違を、血管病変と硬膜囊拡張に関して調査した。LDS では、椎骨動脈の屈曲が、MFS より高頻度でみられた。硬膜囊拡張に関しては、LDS は正常群より拡張していたが、MFS よりは拡張が少なかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Atsushi K. Kono, Masahiro Higashi, Hiroko Morisaki, Takayuki Morisaki, Yoshiaki Tsutsumi, Koichi Akutsu, Hiroaki Naito, Kazuro Sugimura. High Prevalence of Vertebral Artery Tortuosity of Loews-Dietz Syndrome in comparison with Marfan Syndrome. Japanese Journal of Radiology. (in press)

2. 学会発表

Atsushi Kono, Masahiro Higashi, Tetsuro Nakazawa, Suzu Kanzaki, Tetsuya Fukuda, Naoaki Yamada, Hiroaki Naito, Hiroko Morisaki, Takayuki Morisaki, Yoshiaki Tsutsumi.:Loeys-Dietz Syndrome: Pictorial Review. RSNA 2009 (95th Radiological Society of North America)

Atsushi Kono, Masahiro Higashi, Tetsuro Nakazawa, Yoshiro Hori, Suzu Kanzaki, Tetsuya Fukuda, Naoaki Yamada, Hiroaki Naito, Hiroko Morisaki, Takayuki Morisaki, Tsuyoshi Yoshimuta, Toshiya Okajima, Yoshiaki Tsutsumi.: CT Angiography Findings of Loews-Dietz Syndrome. ASCI 2009 (3rd Congress of Asian Society of Cardiovascular Imaging)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(LDS 班)
分担研究書

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

分担研究課題：

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

研究分担者 荻野 均 国立循環器病センター心臓血管外科 部長
研究協力者 伊庭 裕 国立循環器病センター心臓血管外科 医師

研究要旨

ロイス・ディーツ症候群(LDS)患者に対する外科治療の早期、遠隔成績について検討した。11例のLDS患者に対し、26例の手術が施行された。大動脈解離7例においては平均3.1回の手術が施行されたが、非解離例4例では全て大動脈基部置換術のみが施行された。手術死亡は認めず、手術成績自体は良好であった。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る。

A.研究目的

難治性結合組織疾患であるLoeys-Dietz症候群(LDS)においては大動脈病変の存在がその予後に大きな影響を与えられ、それらに対する外科治療についての詳細な報告は少ない。そのため、今回、LDS患者に対する外科治療の早期、遠隔成績について検討した。

B.研究方法

1992年8月から2009年12月までの間に当センターで外科治療を施行されたLDS患者11例における、その治療成績、遠隔予後について検討した。データはすべて、診療録、手術記録から抽出し、研究使用の同意については、原則として手術施行時に手術同意書とともに得た。

C.研究結果

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下表の通りである。

大動脈基部置換術 (うち自己弁温存術式)	11例 (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

LDS患者では、一旦大動脈解離を発症すると、複数回の外科治療が必要となった。逆に、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。諸家の報告でも、LDSは、Marfan症候群など、他の結合織疾患よりも大動脈病変の進行は著しいと考えられ、特に大動脈基部径が40mmに達した段階でのより早期の手術介入が提唱されている。その場合、大動脈弁閉鎖不全が無いが、あっても軽度であることが多く、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い。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、Marfan症候群において推奨されているように、LDSにおいても適切な時期に適切な治療が望ましいと考える。

E. 結論

LDS患者に対する大動脈手術成績は、早期、遠隔期とも満足すべきものであるが、大動脈解離発症前の早期の手術介入が、それらの予後を改善するものとする。

G. 研究発表

(学会発表)

1) 湊谷謙司、荻野均、松田均、佐々木啓明、田中裕史、佐藤俊輔、入谷敦、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. 口演、第52回関西胸部外科学会学術集会、岡山、2009.6.5

2) 田中裕史、荻野均、松田均、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. 口演、第57回日本心臓病学会総会、札幌、2009.9.20

3) 佐藤俊輔、荻野均、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. 口演、第57回日本心臓病学会総会、札幌、2009.9.20

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

(論文発表)

1) 田中裕史、荻野均、松田均、湊谷謙司、佐々木啓明: 結合織異常と伴った大動脈弁輪拡張症に対する自己弁温存基部置換術の遠隔成績. 胸部外科, 62(11): 978-981, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし