

201024210A

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・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**

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森崎 裕子

平成 23 (2011) 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・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	1
森崎 裕子 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部	
(資料1) 第一回班会議 資料・抄録	11
(資料2) 参加国際会議 抄録	19
II. 分担研究報告	
1. Loey-Dietz症候群およびその類縁疾患の遺伝子解析と臨床像の検討	20
森崎 裕子 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部	
2. Loey-Dietz症候群成人例の遺伝子変異と臨床所見の検討	26
森崎 隆幸 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部	
3. 成人ロイス・ディーツ症候群の臨床の実際	31
坪 宏一 日本医科大学付属病院 集中治療室	
4. 日本人におけるマルファン症候群・類縁疾患の臨床像に関する検討	33
平田 恭信 東京大学大学院医学系研究科先端医療開発講座	
5. 小児期ロイス・ディーツ症候群の臨床像	36
白石 公 国立循環器病研究センター小児循環器部	
6. ロイス・ディーツ症候群小児症例の臨床的研究	38
古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部	
7. Loey Dietz症候群の3例と臨床像と健康管理に関する研究	44
水野誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院	
8. Loey-Dietz症候群における睡眠時無呼吸	47
小崎 健次郎 慶應義塾大学医学部小児科学教室	
9. ロイス・ディーツ症候群の画像所見に関する研究	50
東 将浩 国立循環器病センター放射線診療部	
河野 淳 神戸大学放射線科	
10. Loey-Dietz 症候群の手術経験とその遠隔成績についての検討	54
荻野 均・伊庭 裕 国立循環器病研究センター心臓血管外科	
11. Loey-Dietz 症候群に伴った脊柱側弯症の手術加療	57
渡辺航太 慶應義塾大学先進脊椎脊髄病治療学	
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・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

研究代表者 森崎 裕子

国立循環器病研究センター
研究所 分子生物学部 室長

研究要旨

Loeys-Dietz 症候群（LDS）は、2005 年に新規に提唱された疾患であり、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、当初より、一部に 2 型マルファン症候群と従来呼ばれていた疾患群を含み、マルファン症候群（MFS）との異同性が専門家の間でも問題となっている。今年度の研究で、LDS と MFS とは、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るが、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と考えられ、また、血管系画像所見や顔貌所見、家族歴などで、LDS の診断の際に有用となる所見も明らかになってきた。また、原因遺伝子と表現型との関係を示唆するデータも得られている。

患者管理面で注意すべきは、LDS での一部の症例では、血管系病変の進行がきわめて早く小児期に血管外科的介入が必要とされる例も少なくないことである。LDS 患者に対する大動脈手術成績は、早期、遠隔期とも良好であり、解離発症前の早期の手術介入により予後はさらに改善するものと考えられ、そのためにも、定期的な血管系の内科的管理により、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る。また、一方、内科的治療については、 β 遮断薬あるいは ARB が投与されている症例が多かったが、大動脈拡張の進行が止められずに手術に至っている例が少なくなかった。この点については、診断の遅れとともに、薬剤による大動脈拡張抑制効果がまだ証明されていないことが投薬開始を遅らせている可能性もあり、今後の検討が必要である。

長期的予後の観点からは、LDS においてもっとも重要なのはやはり大動脈合併症の管理であり、そのためには早期診断とそれに基づく適切な管理が必須であり、LDS 早期診断のためのガイドラインおよび小児期からの定期的フォローのための疾患管理のガイドラインの作成が必要であると考えられた。

研究分担者 (50 音順)

坏 宏一	日本医科大学医学部	助教
荻野 均	国立循環器病研究センター心臓血管外科	部長
河野 淳	神戸大学医学部附属病院 放射線科	特命助教
小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部小児科	准教授
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
東 将浩	国立循環器病センター放射線科	医長
平田 恭信	東京大学大学院医学系研究科 (循環器内科)	特任准教授
水野 誠司	愛知県心身障害者コロニー	部長
森崎 隆幸	国立循環器病研究センター研究所分子生物学部	部長
渡辺 航太	慶應義塾大学先進脊椎脊髄病治療学	講師

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
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。一方、一部の症例においては、*FBNI* 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あり、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、という報告もあり、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もある。昨年度の本研究では、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 症例を対象として検討した。その結果 LDS の臨床像は非常に多様性にとみ、MFS あるいは Shprintzen-Goldberg 症候群 (SGS)

様の骨格系症状を伴う症例や、血管型エーラス・ダンロス症候群 (EDS) 様の皮膚所見を呈する症例、大動脈瘤や血管蛇行等の血管症状のみで血管外症状が乏しい症例などがあることがわかった。また、一般的に解離発症は MFS に比べてより若年の傾向が見られ、早期からの介入が必要であることが示唆された。

こうした現状をふまえ、今年度の研究では、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、さらに解析対象数を増やして集積し、その中から遺伝子診断で確定した *TGFBR1/TGFBR2* 遺伝子変異による LDS 症例を抽出して検討し、LDS に特徴的な所見を検索することを目的とした。また、今回の解析には、診断後の治療経過についても検討を行った。

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. 遺伝子解析 (森崎裕・小崎)

① 解析対象

国立循環器病研究センター及び関連機関を受診した患者のうち、MFS、LDS、EDS、等のマルファン症候群類縁疾患が疑われる症例、および家族性大動脈瘤・解離、若年性大動脈瘤・解離 (50 才以下で、他の危険因子がなく発症)。なお、解析に際しては、各施設において倫理委員会の承認を得たうえで、各患者より書面による解析の同意を得ている。

② 遺伝子解析

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-直接シーケンス解析

2. MLPA 解析

また、この解析にて遺伝子変異を検出しなかった症例については、*SLC2A10* 遺伝子、*ACTA2* 遺伝子、*CHST14* 遺伝子等の解析も臨床症状に応じて追加した。

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。

II. 臨床像の検討

遺伝子診断により *TGFBR1* 遺伝子または *TGFBR2* 遺伝子に変異を検出し、LDS と確定された症例について、臨床データの集積を行った。

a) 内科的所見の検討 (森崎裕・森崎隆・
 壱・白石・古庄・水野・小崎)

共通の所見シートを用い、これまでに関連研究施設にて遺伝子診断により LDS と確定診断された症例のうち、詳しい所見の得られた患者の臨床所見および経過について臨床データの集積を行った。

b) 放射線学的所見の検討 (東・河野)

LDS の画像診断所見を調査し、今年度は、特に硬膜拡張の頻度や程度について、正常例と MFS との比較を行った。また CT と MRI での撮影装置の差が診断に与える影

響を検討した。

c) 外科的症例の検討 (荻野・伊庭)

国立循環器病研究センター血管外科における LDS 患者 15 例に対する外科治療の早期、遠隔成績について検討した。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。

d) 整形外科所見の検討 (渡辺)

脊柱側弯症に対し手術加療を施行した LDS 4 例に対し、術前カーブパターン、身長/体重、主カーブの Cobb 角、MRI 所見、術後矯正率、手術方法、手術時間、術中出血量、術中術後合併症について検討した。

C. 研究結果

I. 遺伝子解析

2010 年 4 月より 2011 年 3 月の間に国立循環器病研究センター研究所に依頼のあった患者 122 例 (MFS 疑い 80 例、LDS 疑い 20 例、EDS 疑い 5 例、家族性または若年性大動脈瘤・解離 17 例) について遺伝子解析をおこなった。うち 60 例で *FBN1* 遺伝子変異、3 例で *COL3A1* 遺伝子変異、4 例で *TGFBR1* 遺伝子変異、7 例で *TGFBR2* 遺伝子変異を検出した。その他、2 例で *ACTA2* 遺伝子変異、1 例で *SLC2A10* 遺伝子変異 (複合ヘテロ)、2 例で *CHST14* 遺伝子変異 (ホモまたは複合ヘテロ)、2 例で *COL1A2* 遺伝子変異、2 例で *FBN2* 遺伝子変異を同定した。(森崎裕・森崎隆)

II. 臨床像の検討

a-1) 内科的所見の検討(森崎裕・坪・平田)

① 診断時年齢・手術時年齢

発端者の診断時年齢は平均 19.3 才であった。原因遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 遺伝子変異による LDS の方が有意に診断時年齢が若かった ($p < 0.01$)。一方、大動脈解離発症あるいは AAE に対する外科的修復が行われた年齢は、原因遺伝子間での有意差は認められなかった。

② 家族歴

LDS 発端者全体で見ると、変異を親から受け継いだ症例は 31% (de novo 変異が 69%) であり、MFS における 75% に比して有意に低かった。原因遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 変異では親からの変異が 46%、*TGFBR2* 変異では 21% で、*TGFBR2* 変異では相対的に de novo 変異が多かった。

③ 初期診断

発端者のうち、血管系症状が診断のきっかけとなったのは 59%、骨格系症状が主症状だったのは 41% であった。原因遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 変異例ではほとんどの症例で血管系のイベントがきっかけで医療機関を受診していた。

④ 血管系

大動脈合併症 (大動脈基部拡大または大動脈瘤・解離) は、成人例のすべて、小児例でも 2 例を除いた全例で認めた。大動脈合併症を認めなかった 2 例のうち 1 例は椎骨動脈の顕著な蛇行を認めており、結果として 1 例を除いた全例で血管系の異常を認めた。大動脈解離を発症したのは 32%、大動脈基部拡張は 92% で認めた。一方、大動脈解離を発症していても解離時に大動脈基部拡張 ($Z > 2$) を認めなかった症例が、38% あったが、このほとんどは、その後の経過観察中に大動脈基部拡張を認めてい

る。
動脈蛇行は頭頸部 CT または MRI 所見のある症例の 88% で認めた。

大動脈以外の末梢動脈瘤は検討した症例の 46% で認めた。

⑤ 骨格系/頭蓋/顔貌

眼間解離は 80%、二分（幅広）口蓋垂・口蓋裂は 69% で認めた。その他、側弯、漏斗胸/鳩胸、内反足、頭蓋骨早期癒合、関節過可動性なども比較的高頻度で認めた。一方、MFS で高頻度に認めるリストサイン・サムサインが陽性だったのは 39% にすぎなかった。

⑥ その他

「透過性の薄い皮膚」「ベルベット様皮膚」「易出血性」などの皮膚異常は 41% で認めたが、MFS で高頻度に認める萎縮性皮膚線条を認める症例は少なかった。眼症状では、MFS で高頻度に認める水晶体亜脱臼は全例で認めなかったが、強度の近視、斜視、網膜剥離、網膜形成異常など、何らかの眼症状を 78% で認めた。

a-2) 血管外所見に乏しい成人例の検討（森崎隆）

LDS に特有な特徴的顔貌や骨格系所見などの血管外所見に乏しい 8 症例について検討したところ、ほとんどの症例は家族性あるいは若年性大動脈解離と診断されており、臨床的にマルファン症候群と診断された症例はなかった。また、二分口蓋垂は 1 例で認めたのみであった。一方、全例が手術適応となる大動脈瘤あるいは解離を認め、2 例を除いた 6 例で頭頸部動脈の高度の蛇行を認めるなど、血管病変は家族を含めた LDS 全例に特徴的に認められた。しかし、このうち 4 例では、大動脈瘤/解離を発症した時期であってもバルサルバ洞部には拡大

を認めないなど、大動脈病変合併例のほぼ全例でバルサルバ洞部の拡張を認めるマルファン症候群とは異なる所見も見られた。また、今回検討した症例で認められた変異はすべて *TGFBR1* 遺伝子変異であったことより、病因遺伝子により臨床症状も異なる可能性も示唆された。

a-3) 小児例の検討（白石・古庄・水野・小崎）

白石による 2 小児例（3 才男児、8 才女児、ともに *TGFBR2* 遺伝子変異）は、側弯、関節過可動などの骨格系の異常とともに、乳幼児期よりバルサルバ洞の高度拡大を認めている。2 例ともに、基部拡大の進行が早かったため、ニューロタン内服が比較的早期より開始されており、現在、経過観察中である。

古庄は、*TGFBR2* 遺伝子変異による 3 症例（1 例は新生児症例）について検討した。うち一例は、*TGFBR2* 遺伝子近傍に切断点を持つ均衡型相互転座によるものと考えられている。いずれの症例も、血管系では、基部～上行大動脈拡張、肺動脈拡張（1 例）、大動脈蛇行、弁不全（大動脈弁閉鎖不全または肺動脈弁閉鎖不全）を認めている。小児の 2 症例では、 β -遮断薬では大動脈拡張の進行を止められず、ロサルタンが試みられているが、1 例では進行が抑制されるも他の 1 例では、いったん軽快したがその後再び拡大傾向となり、David 手術が施行されている。血管外所見としては、眼間開離、高口蓋、下顎後退、二分口蓋垂、胸郭異常（漏斗胸、側弯）、細長い指、足異常（内反足、扁平足、足内転）、屈指、頭蓋骨早期癒合、頸椎異常、などを認めている。また、眼所見としては、1 例で「網膜剥離+増殖性硝子体網膜症」、1 例で「家族性滲出性硝子体網膜症+小眼球症」を認めている。ま

た、一例は、皮膚弛緩を認めた。

水野は、Dysmorphic な所見より LDS が疑われた小児例 3 例について、遺伝歴、周産期歴、成長発達の経過、身体的特徴、治療経過、精神発達について検討した。3 例とも *TGFBR2* 遺伝子変異による LDS 症例で、いずれも、生後まもなくより、口蓋裂、指関節屈曲拘縮、鼠径ヘルニア、内転足、鳩胸等に気が付かれ、入院時の精査により、大動脈基部あるいは肺動脈の著名な拡大や動脈系の蛇行を認め LDS が疑われている。その他の所見としては、2 例で先天性網膜壁(1 例では網膜剥離+白内障も合併している)、1 例で先天性心疾患の合併を認めている。治療は、1 例は 9 歳で自己弁温存大動脈基部置換術が施行され、1 例は、ARB 開始後、大動脈基部径は安定している。新生児期に診断された 1 例は、PA 拡大も伴っていたため、生後 11 日で PA 絞扼術、その後 ACE 阻害剤を開始したが、大動脈弁輪～基部の拡大が徐々に進行したため 1 歳半で ARB 内服に変更したが、その後、先天性心疾患 (ASD+VSD) による心拡大に伴う心不全が進行し、心内修復術施行するも 3 歳時に死亡の転帰となった。

小崎は閉塞性無呼吸をきたし、経鼻的持続陽圧呼吸療法 (CPAP) により著明な改善を得た 1 症例 (*TGFBR2* 遺伝子変異例) について、詳細な経過を報告した。本症例は、3 歳頃より睡眠時のいびきと 20 秒程度の無呼吸が目立つようになり、夜間の息苦しさや日中の傾眠を認めており、7 歳時に重症の睡眠時無呼吸症候群と診断されている。8 歳時に造影 CT で頸動脈の蛇行、心エコーで大動脈弁輪拡張、僧帽弁逆流 (I 度)、三尖弁逆流 (II 度) を認めた。その他、頭蓋早期癒合症を伴う長頭、外斜視、上顎、下顎の著明な低形成、蛛状指、内反足、外斜視、二分口蓋垂 (口蓋裂術後)、漏斗胸、側

弯、陰嚢水腫を認めている。睡眠時無呼吸症候群の診断後は、夜間の経鼻的持続陽圧呼吸療法 (CPAP) による治療が開始され、症状の著明な改善を見ている。また、CPAP 治療開始後の弁輪拡張の進行は認めていない。

b) 放射線学的所見の検討 (東・河野)

MFS では頻度の高い症状である硬膜拡張 (DE) について、LDS における頻度やその重症度について検討し、正常患者および MFS 患者との対比を行った。また硬膜拡張の診断方法自体についても統一されたものはないため、これまでに報告された種々の方法を比較し、CT と MRI による診断機器による差についても検討を行った。

その結果、頻度は診断方法により若干異なったが、LDS は正常群よりも高頻度に硬膜拡張を有する事が明らかとなった。また DE の程度としては、MFS が腰椎 L5 や仙椎 S1 レベルで拡張が強いのに対して、LDS では腰椎 L1-3 にも拡張を来す傾向があった。

CT と MRI での比較では、第 1 腰椎から第 5 腰椎までの範囲では両者の平均には差は見られなかったが、第 1 仙椎レベルでは、MRI が CT よりも高い値を示した。

c) 外科的症例の検討 (荻野・伊庭)

LDS15 症例の外科治療の早期、遠隔成績について検討したところ、初回手術時の適応が大動脈解離の症例は 60% 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 3.2 回の大動脈手術が施行された。うち 4 例は大動脈全置換状態となっている。解離前に自己弁温存大動脈基部置換術が施された 7 例では、1 例のみ、術後約 7 年で A 型大動脈解離を発症したが、他の 6 例は遠隔期での大動脈関連イベントを認め

ていない。遠隔成績については、初回手術後の大動脈関連イベント回避率は、5年で解離群は44.4%、非解離群は100%であった。

c) 整形外科所見の検討 (渡辺)

LDSに合併した側弯症に対し、手術加療した4例について検討した。手術時年齢は平均7.3歳、主弯曲Cobb角は平均103.5度、全例で胸腰椎部の後弯変形を伴い、高身長と低体重を認めるるい瘦体型であった。またMRI所見では3例においてdural ectasiaを認めた。手術方法はgrowing rod法(2例)および後方矯正固定(2例)を施行し、術後矯正率は、Growing rod法(初回手術後)で67%、55%、後方矯正固定で59%、89%であった。合併症はインプラントの逸脱、創感染、偽関節のいずれかを全例に認めた。

D. 考察

LDSは、2005年に新規に提唱された疾患であり、疾患認知度が低く症例報告数も少ないこともあり、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、当初より、一部に2型マルファン症候群(MFSⅡ)と従来呼ばれていた疾患群を含み、MFSとの異同性が問題となっており、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。

今年度の班研究では、昨年度に引き続き、遺伝子検査により確定したLDSについてその臨床所見および経過を検討することにより、LDS診断の際に有効となりうる所見について検討した。また同時に、診断後の臨床経過を検討することにより、自然歴および治療の有効性を考察した。

まず、診断の際に参考になる臨床所見に関してであるが、最初に論文報告されたLDSの三徴である「眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行」は、それぞれ検討した症例の80%、69%、88%で認め、これらの所見はMFSでは比較的稀な所見であることより、LDSの診断上重要な所見であると考えられる。しかし、これらの所見を全く認めない症例もあり、また個々の所見は他の遺伝子異常による疾患でも認めうる所見であることにも留意する必要がある。

鑑別が重要とされるMFSとの比較では、クモ状指(リストサイン/サムサイン)の頻度がやや低く、また、皮膚線条、水晶体亜脱臼の合併をほとんど見ない点が重要である。また、大動脈基部拡張を伴わずに上行~胸部下行大動脈の解離を発症する症例があることもMFSとの大きな違いである。一方で、網膜形成異常についてはこれまで報告はされていないが、当研究班での頻度はMFSより高く、診断的価値が高いと思われた。

その他の所見として、「透過性の薄い皮膚」「ベルベット様皮膚」「易出血性」などの皮膚異常については43%で認めた。また、網膜形成異常についてはこれまで報告はされていないが、比較的高頻度で認めた。また、MFS類似の骨格系の異常も、特にTGFBR2変異症例で高頻度で認めたが、内反足、屈指、頭蓋異常、口蓋裂を認めた際には、LDSを鑑別することが重要と思われた。

一方、血管外病変に乏しく家族性大動脈瘤あるいは若年性大動脈瘤と診断されている症例も、特にTGFBR1遺伝子変異例で多く認めた。

検査所見では、昨年度の班研究で報告した動脈蛇行所見、特に頭頸部血管の動脈蛇

行が診断の際に有効であることが再確認された。その他、脊髄硬膜の拡張については、LDSは、MFSと同様、正常群よりも高頻度に硬膜拡張を有する事が明らかとなったが、MFSが腰椎L5や仙椎S1レベルで拡張が強いのに対して、LDSでは腰椎L1-3にも拡張を来す傾向を認めた。

治療に関しては、大動脈拡張に対してβ遮断薬あるいはARBが投与されている症例が多かったが、大動脈拡張の進行が止められずに手術に至っている例も少なくなかった。解離前大動脈基部修復手術の時期は、平均23.3才であったが、原因遺伝子別に見ると、*TGFBR1*変異32.6才、*TGFBR2*変異14.0才で、特に*TGFBR2*変異症例では、非常に早期に大動脈基部修復の適応となっていた。また、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り、大動脈解離発症前の早期の手術介入により予後はさらに改善するものと考えられ、そのためにも、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。その他、頭蓋骨早期癒合、脊椎側弯、内反足、に対しても小児期に手術適応とされる症例が特に*TGFBR2*変異例が多かったが、脊柱側弯症の手術に際しては、インプラントの逸脱の可能性が高く、特にgrowing rod法を施行時には十分に留意する必要があることが指摘されている。その他、小顎症に合併した閉塞性の睡眠時無呼吸に対して経鼻的持続陽圧呼吸療法（CPAP）により著明な改善を得た事例も報告された。

E. 結論

Loeys-Dietz症候群（LDS）は、2005年に新規に提唱された疾患であり、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、当初より、一部に2型マルファン症候群（MFSⅡ）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いる。今年度の研究で、LDSとMFSとは、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るが、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ことが明らかとなり、また、LDSの診断の際に有用となる所見も明らかになってきた。

LDSでの一部の症例では、血管系病変の進行がきわめて早く、小児期に血管外科的介入が必要とされる例も少なくない。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り、大動脈解離発症前の早期の手術介入により予後はさらに改善するものと考えられ、そのためにも、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る。

一方、内科的治療については、β遮断薬あるいはARBが投与されている症例が多かったが、大動脈拡張の進行が止められずに手術に至っている例も少なくなかった。この点については、診断の遅れとともに、薬剤による大動脈拡張抑制効果がまだ証明されていないことが投薬開始を遅らせている可能性もあり、今後の検討が必要である。

長期的予後の観点からは、LDSにおいてもっとも重要なのは大動脈合併症の管理であり、そのためには、LDS早期診断のためのガイドラインおよび小児期からの定期的フォローのための疾患管理のガイドラインの作成が必要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

<論文発表>

1. 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* 74:990-997, 2010
2. 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* 28:273-277, 2010
3. 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:417-421, 2010
4. Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N. A New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-related Manifestations. *Am J Med Genet Part A*. 2010 June; 152A(6): 1333-1346.
5. Miyake N, Kosho T (equal contribution), Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saitsu H, Tsurusaki Y, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat*. 2010 Aug;31(8):966-74.
6. 古庄知己, 渡邊淳, 森崎裕子, 福嶋義光, 簾持淳. 難治性疾患克服研究事業による血管型エーラスダンロス症候群の実態調査. *日本遺伝カウンセリング学会誌* 第31巻3号:157-161, 2010. 12月
7. Shimaoka Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Isei T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, Hatamochi A. Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):704-10.
8. 森崎裕子: 「マルファン症候群」, in 高久文麿 他編 家庭医学大全科 法研, (2010)
9. 森崎裕子: 「エーラスダンロス症候群」, in 高久文麿 他編 家庭医学大全科 法研, (2010)
10. 森崎裕子, 森崎隆幸: 「責任遺伝子」, in 塩屋隆信 編: 遺伝子出血性末梢血管拡張症 (HHT)の診療マニュアル, 中外医学社, 2010, pp 17-22
11. 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)
12. 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)
13. 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)
14. 古庄知己. Ehlers-Danlos症候群の臨床・疫学. 特集「Weak connective tissue diseaseの肺病変」日本胸部臨床 (in press)
15. 古庄知己. Ehlers-Danlos症候群. 今日の小児治療指針 15版 (in press)
16. 宮島雄二、北瀬悠磨、水野誠司、堺 温哉、松本直通、小川昭正: 「Marfan症候群に合併した小児急性リンパ性白血病」 *臨床血液* 第52巻第1号 28-31
17. Watanabe K, U Okada E, Kosaki K, Tsuji T, Ishii K, Nakamura M, Chiba K, Toyama Y,

Matsumoto M. Surgical treatment for scoliosis in patients with Shprintzen-goldberg syndrome. J Pediatr Orthop 2011;31-2:186-93.

<学会発表>

1. H. Morisaki, T. Morisaki : Loeys-Dietz syndrome vs. Marfan syndrome : “Broad spectra of Aortic / Non-aortic phenotypes in Japanese Patients.” 8th International Research Symposium on the Marfan Syndrome and Related Disorders (2010.9.12 Warrenton ,VA,USA)
2. H. Morisaki, H. Ogino, Y. Tsutsumi, K. Akutsu, T. Higashi, A. Kono, T. Kosho, S. Mizuno, T. Morisaki : “Phenotypic Spectrum and Genotype-Phenotype Correlations in Loeys-Dietz syndrome.” 60th annual meeting of American Society of Human Genetics (2010. 12.3-6. Washington DC, USA)
3. 森崎裕子、小野晶子、森崎隆幸 : Marfan 症候群など遺伝性大動脈疾患に対する欧米および本邦の遺伝医療を巡る現状とその比較。第 34 日本遺伝カウンセリング学会 (平成 22 年 5 月 29 日 東京)
4. 森崎裕子 : 「新規遺伝性心血管疾患 ロイス・ディーツ症候群について」第 13 回小児心血管分子医学研究会 (平成 22 年 7 月 8 日 千葉)
5. 森崎裕子、塘 義明、荻野 均、森崎隆幸 : 「遺伝性大動脈疾患の診断と治療に関しての遺伝子解析の意義」第 28 回日本心臓病学会(平成 22 年 9 月 17 日 東京)
6. 小野晶子、森崎裕子、荻野均、塘義明、東将浩、坪宏一、古庄知己、水野誠司、森崎隆幸 : 「ロイス・ディーツ症候群の病態 ～原因遺伝子解析とマルファン症候群との鑑別～」第 55 回日本人類遺伝学会(平成 22 年 10 月 28 日 大宮)
7. 伊庭裕 他 9 名: 「Loeys-Dietz syndrome に伴う大動脈病変に対する外科治療」第 53 回関西胸部外科学会 (平成 22 年 6 月 25 日 名古屋)
8. Yutaka Iba, Hitoshi Ogino, Hitoshi, Matsuda, Hiroaki Sasaki, Hiroshi Tanaka,

Takashi Murashita, Keitaro Domae : “Surgical outcome of aortic repair for the patients with Loeys-Dietz syndrome” The Houston Aortic Symposium: Frontiers in Cardiovascular Diseases, the Fourth in the Series (2011.3.24 Houston, USA)

9. 古庄知己, 篠持淳, 渡邊淳, 森崎裕子, 福嶋義光 : 難治性疾患克服研究事業による血管型エーラスダンロス症候群の実態調査. 第 34 回日本遺伝カウンセリング学会 (平成 22 年 5 月 28-30 日 於 東京女子医科大学, 東京)
10. Ogawa N, Imai Y, Hirata Y et al. : “Development of a high-throughput microarray-based resequencing system and its application to genetic analysis of 58 Japanese probands with Marfan syndrome. ” 第 74 日本循環器学会学術集会(2010/3/5-7)
11. Ogawa N, Imai Y, Hirata Y et al. : Mitogen-activated protein kinase signaling pathways are enhanced in human aortic aneurismal tissue in Marfan syndrome. 米国内臓病学会ACC(2010/3/14-16)
12. 今井靖、小川直美、平田恭信 他 : 「マルファン症候群に対する遺伝子診断と包括的診療体制」第 58 回日本心臓病学会(2010/9/17-19)
13. 縄田寛、平田恭信 他 : 「挙児希望のあるマルファン症候群に対する自己弁温存大動脈基部置換の適応および周産期管理に関する考察」第 58 回日本心臓病学会(2010/9/17-19)
14. Atsushi Kono, Masahiro Higashi, Hiroko Morisaki, Takayuki Morisaki, Hiroaki Naito, Kazuro Sugimura. : Gene Mutations affecting Vascular Systems RSNA 2010 (96th Radiological Society of North America)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

第1回 難治性疾患克服研究事業 LDS班 班会議
「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」

平成23年1月22日(土)

国立循環器病研究センター 研究所新館会議室 (研究所新館2F)

出席者(50音順): 坏 宏一、伊庭 裕(国循)、荻野 均、小野晶子(国循)、河野 淳、
古庄 知己、水野 誠司、村松 友佳子(愛知県コロニー)、森崎 隆幸、森崎 裕子、
吉村 真一郎(天理よろず病院)、渡辺 航太

<班会議プログラム>

11:30-12:00 受付・昼食
12:00-12:30 事務連絡

12:30-12:45 「小児のLDS(症例紹介)」
愛知県コロニー中央病院 村松友佳子・水野誠司

12:45-1:00 「小児のLDS(症例紹介)」
信州大学医学部附属病院 古庄知己

1:00-1:15 「成人のLDS」
日本医科大学付属病院 坏宏一

1:15-1:30 「東大マルファン外来の実情と我々が経験したLDS症例」
東京大学医学部循環器内科 今井靖・平田恭信
(代理 森崎隆幸)

1:30-1:45 休憩

1:45-2:00 「LDS手術経験とその後の経過」
国立循環器病研究センター血管外科 伊庭裕・荻野均

2:00-2:15 「LDSの整形外科所見と治療」
慶應義塾大学医学部整形外科 渡辺航太

2:15-2:30 「LDSの画像診断」
神戸大学医学部放射線科 河野淳

2:30-3:00 「我が国のLDS症例」
国立循環器病研究センター 森崎裕子

3:00-4:00 総合討論

連絡事項

1. 研究費関係書類の提出
2. 本日の会議の抄録の提出: 1月末日(A4サイズ1枚)
3. 分担研究報告書: 3月中旬締め切り予定

「小児の LDS (症例紹介)」

愛知県心身障害者コロニー
村松友佳子、水野誠司

症例 1 ; 母(28歳)父(30歳)の第1子。在胎 39 週吸引分娩。出生 3,156g(+0.2SD)、身長 52.0cm(+1.4SD)、頭囲 34.5cm (+0.5SD)。口蓋裂、指関節屈曲拘縮、鼠径ヘルニア、内転足あり。生後 2 か月に先天性網膜瘻を指摘。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拡大、大動脈弁逆流、動脈管開存を指摘され、*TGFBR2* の変異を認め LDS と診断した。多動傾向あり。ACE 阻害剤や ARB 内服を行わずに経過観察していたところ急速な大動脈径の拡大があり、Marfan 症候群での報告 (Judge et al. Lancet. 2005) を参考に大動脈置換術を施行 (David 法) した。頸部・頭部の動脈の拡張と蛇行を認めた。

症例 2 ; 母(26歳)父(27歳)の第2子。在胎 39 週経膈分娩。出生体重 3,640g(+1.4SD)。生後 1 か月に斜視・網膜瘻を指摘。2 歳頃から鳩胸が目立ち始めた。5 歳時尺骨肘頭骨折・橈骨頭脱臼し手術となった際、外表所見から LDS が疑われ、心エコー施行したところ大動脈弁輪径・バルサルバ洞の著明な拡大を認めた。全身の動脈の検索では、大動脈弓、腕頭動脈、両側総頸動脈～内外頸動脈の蛇行と、腹腔動脈と上腸間膜動脈起始部の拡張を認めた。*TGFBR2* の変異を認め ARB 内服を開始した。その後大動脈径の拡大は進行していない。Th6～12 で 12° の脊柱側弯を認めた。

症例 3 ; 母(30歳)父(31歳)の第2子。在胎 41 週助産院で経膈分娩。体重 3,336g (-0.1SD)、身長 52.5cm(+1.2SD)、頭囲 35.5cm(+0.9SD)。口蓋裂、指関節屈曲拘縮、鼠径ヘルニア、内反足あり NICU 搬送となった。心エコーで心室中隔欠損(VSD)、心房中隔欠損(ASD)、大動脈弁輪径拡大、大動脈(Ao)と肺動脈(PA)起始部の拡張を認めた。日齢 3 から心不全症状が出現し、利尿剤・硝酸薬・強心薬開始するも徐々に増悪。日齢 11 に肺動脈絞扼術を施行した。*TGFBR2* の変異を認め LDS と診断。肺動脈絞扼術後、動脈瘤および PA 径の急激な拡大を認め日齢 42 に VSD・ASD 根治術・肺動脈縫縮術を施行した。ACE 阻害剤内服開始。頭部 MRA では両側内頸動脈に蛇行を認めた。気管支軟化症のため日齢 140 に気管切開した。術後軽度であった VSD 遺残短絡が徐々に増加。1 歳半での心臓カテーテル検査で Qp/Qs >2.0 であったが、また組織の脆弱性で手術が難しいと考えた。大動脈弁輪～基部の拡大が徐々に進んだため ARB 内服に変更。成長に伴い関節弛緩が目立ってきた。2 歳半、心拡大進行したため心内修復術施行。術後洞性徐脈に対しペースメーカー挿入、心不全に対しカテコラミンを開始したが治療に難渋し 3 歳 0 ヶ月に死亡。

考察 ; 症例 1・2 は乳児期から LDS の特徴を呈していたが診断に至っていなかった。新生児期に高口蓋や筋骨格系異常を認め、後に LDS と診断された 5 例の検討では全例で進行性の大動脈拡張を認めたとの報告があり [Yetman et al. 2007]、積極的な介入が必要であったと考えられた。

症例 3 では肺動脈絞扼による圧負荷増大が血管拡張を助長させた。LDS の先天性心疾患の治療に際しては血管壁の特徴をふまえた戦略が必要になると考えられた。さらに、他の合併した異常 (弁や大動脈縮窄) を伴わない VSD でありながら日齢 3 で心不全傾向が出現したことや、術後遺残短絡が増加する等、通常の先天性心疾患と異なる経過をたどることは、血管壁だけでなく心筋の異常も示唆するかもしれない。

LDS では Marfan 症候群に比べ早期に大動脈拡大が進行するため、年齢相応の血管径の SD 値に基づく手術適応基準が必要になると考えられた。

「LDS 小児例（周産期例）のマネジメント」

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

長野県立こども病院（非常勤）

古庄知己

現在フォローしている小児例、周産期例を示す。

ケース 1：16 歳男児。TGFBR2 変異。【経過】先天性内反足を認め、3 歳ころまでギプス固定。生後 1 ヶ月 臍径ヘルニア認め、腸切除術を施行。幼少時から側彎症。7 歳、左眼の視力低下から左眼網膜剥離を指摘され、手術施。9 歳、左増殖性硝子体網膜症を発症、術前の心臓超音波検査で Valsalva 洞拡張を伴う上行大動脈拡張、軽度の大動脈弁逆流、僧帽弁逆流を指摘。Marfan 症候群疑いにて 10 歳時から β -blocker の予防内服を開始。12 歳、右眼網膜剥離を発症し、手術。精神遅滞あり。【身体所見（12 歳時）】身長 151cm (0SD)、体重 30kg (-2.2SD)。arm span/身長=1.026。長頭、頬低形成、下顎後退、眼瞼裂斜下、眼間開離、二分口蓋垂、高口蓋、歯の密生、くも状指、内踝の内旋と扁平足、重度の漏斗胸、重度の側彎 (40°)。【検査成績】脊髄 MRI 上、硬膜拡張あり。心エコー上、Valsalva 洞を含む上行大動脈の拡張、軽度の大動脈弁逆流、僧帽弁逸脱、軽度の僧帽弁逆流あり。

【治療経過】 β 遮断薬では上行大動脈拡張の進行を止められず、14 歳よりロサルタン投与開始。一時、上行大動脈拡張が軽快したかに見えたが、その後進行し、50mm を超えたため David 手術を施行した。

ケース 2：4 歳 9 か月男児。TGFBR2 変異。【合併症】大動脈拡張、蛇行、脳動脈蛇行、(右)小眼球、(両)家族性滲出性硝子体網膜症、頭蓋骨早期癒合症(右ラムダ縫合の一部)あり、経過観察中、左 II 指伸筋腱欠損、右 II および左 II・III 指屈曲拘縮、右足内転→扁平足、脳幹下部が後方に突出、側脳室前角周囲嚢胞、二分口蓋垂。【身体所見】眼間開離、二分口蓋垂、平坦な胸郭、先細りの指。【治療経過】上行大動脈拡張に対し、2 歳時よりロサルタン投与開始、漸増中。上行大動脈径は一時拡大したが、その後軽快している。

ケース 3：妊婦、胎児。遺伝子解析中。【経過】妊娠 34 週、胎児に肺動脈拡張、肺動脈弁閉鎖不全、大動脈蛇行が指摘、妊婦も Marfan 症候群様症状であったため、精査目的に受診。【身体所見】眼間開離、高口蓋、腕脚の長い体型、短い頸部、細長い手指、扁平足。【検査成績】単純 Xp 上、頸椎癒合、側彎。頭頸部造影 CT 上、椎骨動脈の蛇行。【治療方針】LDS 母子例との臨床診断に基づき、母体は分娩前後の動脈解離や子宮破裂のリスク、児は肺動脈および大動脈拡張のリスク、それに伴う気管閉塞による呼吸障害のリスクを想定、陣痛発来前の帝王切開による出産、児は心臓血管外科施設への搬送を行う方針である。

まとめ：ロサルタンは、初期の大動脈拡張において有効である可能性があるが、手術適応の域に入っている場合には効果は限定的である可能性が示唆された。周産期に初めて疑われるケースでは、臨床診断に基づく安全な母児管理を考慮する必要があると思われる。

「東大マルファン外来の実情と我々が経験した LDS 症例」

東京大学医学部附属病院 循環器内科

今井 靖・平田 恭信

東大病院において、マルファン症候群および類縁疾患に関する専門外来を開設し5年が経過した。これまでに約400例が受診し、これらの症例についてデータベース化し、日本人におけるマルファン症候群の臨床像について評価してきたが、その中で、マルファン症候群の類縁疾患であるLDSと考えられる症例2例を経験したので、報告する。

<症例1>

23歳女性。1987年出生。1994年PDAに対してコイル塞栓術施行。2003年心エコーにてバルサルバ径46.5mm拡大を指摘、さらに2008年50mmまで拡大しmild AR出現したため2008年8月当院心臓外科においてmodified David V+CABG(SVG-RCA)施行。術後イベントなく経過。大血管の蛇行・延長(腹部大動脈)、および頸動脈の蛇行を認め、また、心血管外所見として眼間解離、二分口蓋垂、側彎を認めたことより、臨床的にLDSと考えられた。

<症例2>

5歳男児。2003年出生。手指拘縮、くも指などを出生時から指摘される。2008年2月心エコーにてバルサルバ洞の顕著な拡大を指摘(47mm)され、また、頸動脈・脳内動脈の蛇行も顕著であった。そのほかにも、下顎後退、胸郭変形、側彎、関節の過可動性、頸椎不安定性、口蓋裂の身体所見も認めたため、LDSに伴うAAEと考えられ、心臓外科にて手術の方針となり、2008年7月modified David V手術、PDA ligation施行。

いずれの症例もPDAの存在があるため、LDS、Marfan症候群に類似した別疾患の可能性は否定できないが、表現型はLDSに一般的に認められる臨床像を呈していた。今後遺伝子解析を追加して実施する予定であり、また、さらなるデータ集積および症例の遠隔期の追跡が求められる。

「Loeys-Dietz syndrome の手術経験とその遠隔成績についての検討」

国立循環器病研究センター 心臓血管外科

伊庭 裕 荻野 均

【背景】難治性結合織疾患である Loeys-Dietz syndrome (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ると考えられるが、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。

【対象と方法】1992年8月から2011年1月までの間に当センターで大動脈手術を施行された患者のうち、遺伝子検査で TGF- β 受容体異常を認めた15例について、その早期・遠隔成績について検討した。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。

【結果】15例の患者に対し、計38回の手術が施行された。術式の内訳は右表の通りである。

大動脈基部置換術 (うち自己弁温存術式)	16例 (9例)
弓部大動脈置換術	12例
下行大動脈置換術	5例
胸腹部大動脈置換術	5例
腹部大動脈置換術	4例

手術死亡は認めなかった。初回手術時の適応が大動脈解離の症例は9例(60%)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、計29回(平均3.2回)の大動脈手術が施行された。初回手術時、非大動脈解離の6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、いずれも自己弁温存大動脈基部置換術(David手術)が施行された。そのうち1例のみ、術後約7年でA型大動脈解離を発症したが、他の6例は遠隔期での大動脈関連イベントを認めていない。

遠隔成績について、初回手術後の大動脈関連イベント回避率は、5年で解離群は44.4%、非解離群は100%であった。遠隔死亡は、自己弁温存大動脈基部置換後に不整脈が原因と考えられる突然死を1例認め、全体での5年生存率、10年生存率はいずれも93.3%であった。

【考察】LDS患者では、大動脈解離を発症した後に手術介入した群では、段階的に複数回の外科治療が必要となるが多かった。逆に、大動脈解離を発症する前に大動脈基部置換を行った症例では、1例を除き、大動脈解離発症は認めず良好な経過を示している。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が著しいと考えられ、特に結合織疾患患者でよくみられる大動脈基部病変に対しては大動脈基部径が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。そのような段階では、通常、大動脈弁閉鎖不全がないか、あっても軽度であることが多く、自己弁温存基部置換術が施行できる可能性が高い。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ある。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、期を逸せず適切な時期に適切な治療が望ましいと考える。

【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、それらの予後をさらに改善するものとする。

「Loeys-Dietz 症候群に合併した脊柱側弯症の治療成績」

渡辺航太

慶應義塾大学先進脊椎脊髄病治療学

【背景】Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は心血管系、顔貌、筋骨格系に様々な異常をきたす疾患である。その内、特徴的な筋骨格系の異常所見として、内反足、上位頸椎の異常、脊柱側弯症、硬膜開大、漏斗胸、臼蓋底陥入、クモ状手指などがあげられる。今回、重度の脊柱側弯症に対し手術加療を施行した4例を対象に、脊柱変形の特徴と手術成績を検討した。

【方法】身体学的特徴よりLDSが疑われ、重度の脊柱側弯症に対し手術加療を施行した4例(男児2例、女児2例)を対象とした。手術時年齢は3、4、10、12歳であった。これらの症例に対し、1. 脊柱変形の特徴、2. 手術方法と術後矯正、3. 周術期合併症につき検討した。

【結果】1. 脊柱変形の特徴：ダブルカーブパターンを3例に、トリプルカーブパターンを1例に認めた。さらに、全例で胸腰椎部での後弯変形を認めた。

2. 手術方法と術後矯正率：3歳と4歳例に対し growing rod 法を施行した。術前の Cobb 角はそれぞれ 103° が 58° に、100° が 55° に矯正され、矯正率は 44%、55%であった。10歳、12歳例に対し後方矯正固定術を施行した。Cobb 角はそれぞれ 113° が 55° に、78° が 51° に矯正され、矯正率は 51%、35%であった。

3. 周術期合併症：全例で何らかの合併症が生じた。近位端のインプラントの脱転を2例に認め、1例では合計4回の再設置術を施行した。深部感染を2例に認め、1例では3回の搔爬・灌流では鎮静化せず、初回手術後22ヶ月でインプラントを抜去した。フック設置時の横突起骨折、術後呼吸停止、呼吸不全による再挿管をそれぞれ1例に認めた。

【考察】本症に伴う脊柱側弯症手術例の特徴として、乳幼児からの発症、100度超える重度の側弯症への進行、トリプルカーブタイプ、腰椎移行部の後弯変形があげられた。また、手術加療の問題点として、骨の脆弱性に起因すると考えられるインプラントの逸脱の危険性が高く、特に、複数回の手術を必要とする growing rod 法施行例では、さらに危険性が高くなると考えられた。また、本症は皮下・筋組織に乏しく、創感染の危険因子になると考えられた。

【まとめ】LDS に合併した重度側弯症に対し手術加療を施行した4例を対象に、脊柱変形の特徴と手術成績を報告した。本症に伴う脊柱側弯症手術は周術期合併症の危険性が高いため、慎重な術前計画、十分な家族への説明、注意深い術後経過観察が必要と考えられた。

「LDS の画像診断」

神戸大学放射線科 河野 淳

<報告要旨>

画像診断の役割として、①診断、②治療適応の決定、③治療前後のフォローなどが挙げられる。今回はロイスディーツ症候群(以下 LDS) の診断に役立つ画像診断法の確立を行う事为目标とし、過去に撮影した画像から後方視的に LDS の特徴的な画像所見を模索することとした。

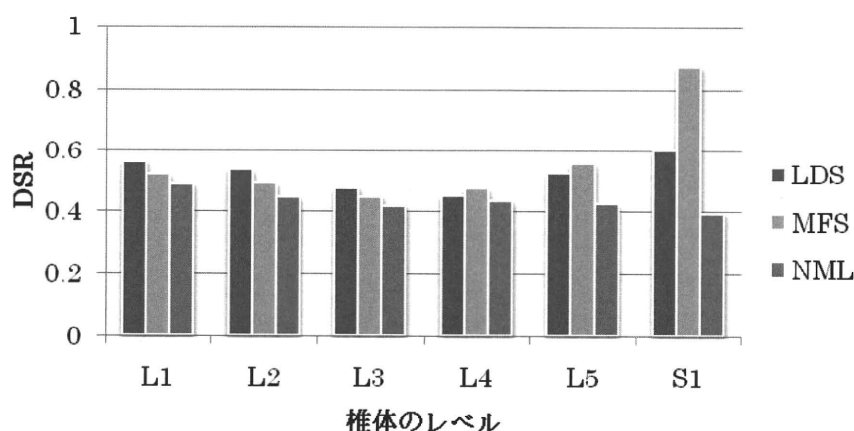
遺伝性結合組織病であるということで、マルファン症候群(MFS)にも見られる硬膜拡張 (dural ectasia:以下 DE) について、LDS における頻度や程度を研究した。症例は遺伝子診断のついでに LDS10 名(男性 6、女性 4、平均年齢 36.3 歳)と MFS20 名(男性 12、女性 8、平均年齢 37.1 歳)、および対照群 20 名(男性 12、女性 8、平均年齢 36.1 歳)で、CT の矢状断再構成像を用いて検討を行った。DE の評価方法は、定性評価と定量評価法が報告されているが、今回は定性的方法と定量的方法 2 種{①S1>L4*、②Dural sac ratio (DSR)>cut-off 値**} の合計 3 つの測定法を用いて検討した。検討の結果、LDS は正常群よりも高頻度に DE を有する事が明らかとなった。頻度は定性 40%、定量①50%、②70%と診断方法により若干異なった。また DE の程度としては、MFS が腰椎 L5 や仙椎 S1 レベルで拡張が強いのに対して、LDS では腰椎 L1-3 にも拡張を来す傾向があり、両者の鑑別の一助になりえると考えられた(図参照)。

*: 脊柱管前後径で S1 の径が L4 よりも大きい

** : 椎体前後径で脊柱管前後径を除いた値が、正常群から求めたカットオフ値より大きい

<学会報告>

昨年度の北米放射線学会(Radiological Society of North America: RSNA2010)で、遺伝子異常による血管疾患についての発表を行った。



「我が国のLDS症例」

国立循環器病研究センター研究所 分子生物学部
森崎裕子

ロイス・ディーツ症候群 (Loeys-Dietz syndrome: LDS) は TGF- β 受容体 (TGFB1 / TGFB2) 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症候群で、血管系症状 (全身動脈の蛇行性病変、動脈瘤・解離) と骨格系症状 (眼間解離、口蓋裂または二分口蓋垂、漏斗胸または鳩胸、側彎、弛緩性関節、先天性内反足、他) を主徴とする疾患である。臨床症状のみからは、マルファン症候群 (MFS) などの類縁の結合織疾患との鑑別は難しいことも多く、現時点では、診断は遺伝子解析によるところが大きい。

LDS 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 の診断基準をも満たす症例もある一方で、血管型エーラスダンロス症候群や Shprintzen-Goldberg 症候群に酷似した臨床像を呈する症例や、血管系以外の症状はほとんど伴わない症例まである。しかし、そのような症例でも、詳細に所見を検討すると LDS に特徴的な所見を認めることが多い。

血管系症状に関しては、LDS は、MFS 等の類縁結合織疾患に比べてより若年で大動脈瘤を発症し、またより小さい血管径でも動脈解離にいたる傾向があることから、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。一方で、大動脈病変に対する予防的外科治療の成績は良好であり、早期診断・早期治療により、QOL の改善が見込まれる疾患でもある。しかし、現状では、疾患に対する認知度が低いこともあり、正しい診断と必要な治療管理がなされていないために大動脈解離に到っている症例は少なくない。また、報告はまだ少ないが、新生児症例においては、多発奇形等、染色体異常症に類似した病像を呈し、重篤な経過をたどることも多い。

昨年度の LDS 研究班で、LDS の臨床所見の多様性、特徴的所見や MFS との鑑別点について検討したが、今年度は、さらに症例数を増やして検討した結果、頭頸部動脈の蛇行所見、網膜異常、免疫アレルギー異常、遺伝子型・表現型相関、等の新規所見について、前年度の結果が再現され、これらの所見が LDS の診断の際に有用であることが示された。