

## S. 9

**LOEYS-DIETZ SYNDROME VS MARFAN SYNDROME: BROAD SPECTRA OF AORTIC/NON-AORTIC PHENOTYPES IN JAPANESE PATIENTS**

Morisaki, Hiroko, MD, PhD, Department of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Japan

Ogino, Hitoshi, MD, PhD, Department of Cardiovascular Surgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

Tsutsumi, Yoshiaki, MD, PhD, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

Akutsu, Koichi, MD, PhD, Department of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Japan

Ono, Akiko, MS, Department of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Japan

Kono, Atsushi, MD, PhD, Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

Higashi, Masahiro, MD, PhD, Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

Kosho, Tomoki, MD, PhD, Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

Mizuno, Seiji, MD, PhD, Department of Pediatrics, Aichi Prefectural Colony Central Hospital, Kasugai, Japan

Morisaki, Takayuki, MD, PhD, Department of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Japan, and Department of Molecular Pathophysiology, Osaka University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Suita, Japan

**Objectives:** Loeys-Dietz syndrome (LDS) is a systemic connective tissue disorder characterized by vascular and skeletal manifestations caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. Although characteristic craniofacial and arterial manifestations are helpful for diagnosis of LDS, there are many overlapping features between LDS and Marfan syndrome (MFS). We tried to reveal phenotypic differences between LDS and MFS. We also analyzed the genotype-phenotype correlations in LDS.

**Methods:** We analyzed the clinical details of 30 Japanese LDS patients with *TGFBR1* mutations (14 patients) and *TGFBR2* mutations (16 patients) and compared them with those of MFS.

**Results:** Compared with patients genetically diagnosed as MFS, LDS patients were physically less dolichostenomelic and more had ocular hypertelorism. Although Annuloaortic ectasia was observed in most of the LDS patients, 11% of those who had already experienced TAAD were free of AAE. Congenital retinal abnormalities and immunologic disorders were often observed in LDS patients. Dural ectasia was observed in both, but the ectatic pattern was different. Significant differences between patients with *TGFBR1* and those with *TGFBR2* mutations were observed in regard to age at diagnosis, cleft/uvula abnormalities, skeletal involvement, lung involvement, and fulfillment of Ghent MFS diagnostic criteria. LDS patients with *TGFBR2* mutations tended to have more skeletal involvement and be diagnosed at a younger age, often initially as MFS, while those with *TGFBR1* mutations had a greater chance to be diagnosed only when aortic symptoms were manifested.

**Conclusions:** Patients suspected of LDS should be carefully examined for specific features and be tested for *TGFBR1/TGFBR2* mutations.

平成 22 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・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

分担研究課題：Loeys-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

分担研究者 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、TGF- $\beta$  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である。LDS の臨床像は、マルファン症候群（MFS）との異同性が問題となる症例、血管外所見が乏しく家族性大動脈瘤と診断されている症例、異形性が強い Shprintzen-Goldberg 症候群（SGS）様の症例など、非常に幅広い。一方、LDS での血管病変は他の類似疾患に比べて進行が早いことから、どのような症例で LDS を疑うかが重要である。今回、遺伝子診断により LDS と確定診断された患者の臨床所見を検討することにより、以下の点が、LDS の診断に際して重要であることが明らかとなった。①眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行の三徴を認める症例、②マルファン症候群様の骨格病変や大動脈基部拡張を呈するが、水晶体異常や皮膚線条を認めない症例、③マルファン症候群様の骨格病変が乏しい家族性大動脈瘤家系。これらの症例を見た場合には、まず LDS を念頭において、頭頸部動脈の蛇行や、透過性皮膚や易出血性、網膜形成異常の合併についても検討し、LDS が疑われる場合には、積極的に遺伝子診断を併用して診断を確定することが、重篤な血管系イベントの発症前に LDS を診断する上で重要である。

## A. 研究目的

Loeys-Dietz 症候群（LDS）は、TGF- $\beta$  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、各国の研究者間で疾患概念についての統一した見解はない。一方、昨年度の当研究班の検討により、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。なかでも血管外症状が乏しい症例では、大動脈解離等の生命に関わるイベントによって初めて診断される場合も少なくなく、これらの症例をいかに早期にリクルートして医療管理下に持って行くかが重要になる。そこで、遺伝子解析対象を、MFS、LDS、EDS、家族性大動脈瘤・解離、若年性大動脈瘤・解離に広げて遺伝子解析を行い、LDSの臨床像の全貌を明らかにする。

## B. 研究方法

### 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行った。

### 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でき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。

### ③臨床像の検討

*TGFBR1* 遺伝子または *TGFBR2* 遺伝子に変異を検出し、遺伝子診断により、LDS と診断された症例について、共通の所見シートを用いて臨床データの集積を行った。

## C. 研究結果

### ①遺伝子解析

2010年4月より2011年3月の間に解析依頼のあった患者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）の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。

## ②LDS 臨床像の検討

昨年度までに国循にて遺伝子診断を行った 27 例に、今年度に新たに LDS と診断された 11 例、関連協力機関で解析された 4 例を加えた計 42 例のうち、詳しい臨床所見の得られた 40 例(発端者 32 名)を対象として臨床像の検討を行った。

### a) 診断時年齢・手術時年齢

診断時年齢は、患者が臨床症状より初めて MFS あるいは LDS を疑われた年齢と定義した。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* 遺伝子変異は平均 49.5 才 (median 39 才)、*TGFBR2* 遺伝子変異は平均 13.6 才 (median 7 才) であり、*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、*TGFBR1* 遺伝子変異は平均 33.6 才 (median 35 才)、*TGFBR2* 遺伝子変異は平均 27.0 才 (median 24.5 才) であり、有意差は認められなかった。

### b) 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発端者 32 例中 10 例 (31%) (*TGFBR1* 変異 6 例、*TGFBR2* 変異 4 例)、de novo 症例は 22 例 (*TGFBR1* 変異 7 例、*TGFBR2* 変異 15 例) であり、遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 変異では親からの変異が 46% (6/13)、*TGFBR2* 変異では親からの変異が 21% (4/19) で、*TGFBR2* 変異では相対的に de novo 変異が多かった。

### c) 臨床症状

## ① 初期診断

発端者 32 名のうち、血管系症状が診断のきっかけとなったのは 19 名 (59%)、骨格系症状が主症状だったのは 13 名 (41%) であった。原因遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 変異例では、血管系 12 名、骨格系 1 名であり、*TGFBR2* 変異例では血管系 7 名、骨格系 12 名であった。発端者 32 名の初期診断名は、LDS が 8 名 (*TGFBR1* 変異例 1、*TGFBR2* 変異例 7)、MFS が 17 名 (同 7、10)、家族性・若年性大動脈瘤が 4 名 (同 4、0)、SGS が 1 名 (同 1、0) であった。

## ② 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、心エコー所見の得られた 39 例のうち、小児 2 例 (ともに *TGFBR1* 遺伝子変異例) を除いた 37 例で認められた。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た。従って、1 例を除いた全例で血管系の異常を認めている。

大動脈解離を発症したのは、40 例中 13 例 (32%、*TGFBR1* 変異 8 例、*TGFBR2* 変異 5 例)、手術を要したのは、23 例 (58%、*TGFBR1* 変異 14 例、*TGFBR2* 変異 8 例) であった。また、大動脈基部拡張は 39 例中 36 例 (92%)、成人では 21 例中 20 名 (95%) で認めた。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がなされていた。

一方、大動脈解離時に大動脈基部拡張

(Z>2)を認めなかった症例が、13 例中 5 例 (38%) あった。なお、この 5 例中 4 例は解離後の経過観察中に大動脈基部拡張を合併している。

動脈蛇行は頭頸部 CT または MRI 所見のある 25 例中 22 例 (88%) で認めたが、蛇行を認めなかった 3 例はいずれも *TGFBR1* 遺伝子変異例であった。

大動脈以外の末梢動脈瘤は所見のある 24 例中 11 例 (46%) で認めた。部位別では、上腸間膜動脈瘤 4 例、総腸骨動脈瘤 3 例、鎖骨下動脈瘤 2 例、腎動脈瘤 2 例などが、複数例で認められた。

### ③ 骨格系/頭蓋/顔貌

眼間解離については、36 例 (*TGFBR1* 変異例 16、*TGFBR2* 変異例 20) について検討され 29 例 (80%、同 11、18) で認めた。二分 (幅広) 口蓋垂・口蓋裂は 32 例 (同 12、20) について検討され、22 例 (69%、同 5、17) で認めた。そのた、側弯 15 例、漏斗胸/鳩胸 18 例、内反足 7 例、頭蓋骨早期癒合 7 例なども認めた。一方、マルファン症候群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、36 例中 14 例 (39%) であったが、先細りの細い指は 21 例 (58%) で認められている。また、関節過可動性は 19 例で認められ、頸椎不安定性と診断された症例が 3 例あった。

### ④ その他

「透過性の薄い皮膚」「ベルベット様皮膚」「易出血性」などの皮膚異常については 40 例について検討され 17 例 (43%) で認めた。また、ヘルニア (鼠頸・臍・腹壁) は 11 例 (28%) で認められた。

一方、マルファン症候群で高頻度に認める萎縮性皮膚線条は 3 例で認めたのみであった。

眼症状では、マルファン症候群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 (-3 D 以上) 16 例、斜視 7 例を認めたほか、網膜剥離 5 例、網膜形成異常 (網硝子体過形成遺残、増殖性硝子体網膜症、網膜ヒダ、他) 10 例など、何らかの眼症状を認めたのは検討した 36 例中 28 例 (78%) であった。

## D. 考察

最初に論文報告された LDS の三徴は「眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行」であるが、これらの所見は、それぞれ検討した症例の 80%、69%、88% で認め、マルファン症候群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、これらの所見を認めない症例も 2 例あり、またこれら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。

一方、鑑別が重要とされるマルファン症候群との比較では、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マルファン症候群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マルファン症候群より高く、診断的価値が高いと思われた。その他、高口蓋、側弯、漏斗胸、鳩胸などの骨格

系異常は LDS でもマルファン症候群と同様に認められた。

原因遺伝子別での検討では、*TGFBR2* 遺伝子による症例は、比較的若年期に側弯、漏斗胸、内反足、頭蓋骨異常などの骨格系異常で見つかるケースが多いのに比べ、*TGFBR1* 遺伝子による症例は、比較的骨格系所見に乏しく、成人後に大動脈瘤・解離などの大動脈病変によって初めて診断される症例が少なくないことがわかった。実際、*TGFBR1* 遺伝子変異による家族例のほとんどは、家族性大動脈瘤と診断されていた。

以上より、LDS を疑うのは、

1. 眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行の三徴を認める症例
2. マルファン症候群様の骨格病変や大動脈基部拡張を呈するが、水晶体異常や皮膚線条を認めない症例
3. マルファン症候群様の骨格病変が乏しい家族性大動脈瘤家系

であり、その際に、頭頸部動脈の蛇行や、透過性皮膚や易出血性、網膜形成異常の合併があれば、さらに LDS の可能性が高い。これらの症例については、遺伝子診断により診断を確定することが推奨される。LDS の診断が確定した場合には、CT/MRI による全身の血管系精査と定期的心エコー検査によるフォローが重要である。

## E. 結論

LDS は、MFS や SGS とは類似する点も少なくないが相違点も多く、MFS 様の所見を認めた場合でも、注意深い観察によ

り、ある程度の鑑別は可能である。一方、MFS とは異なり、骨格系症状をほとんど認めず AAE や大動脈解離のみが主症状である症例も、特に *TGFBR1* 遺伝子変異群の一部にあり、この場合は、身体所見のみからの診断は難しい。LDS での血管病変は他の類似疾患に比べて進行が早いことから、これらの症例については、積極的に遺伝子診断を行うことにより、早期に診断し適切な患者管理を行うことが重要と考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 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 AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Tsutsumi Y, Akutsu K, Naito H, Sugimura K: High prevalence of vertebral artery tortuosity of Loays-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 Loays-Dietz syndrome type 1B. *Am J Med Genet A*. 152A:417-421, 2010

④ 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

⑤ 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

⑥ 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

## 2. 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)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

平成 22 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・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

分担研究課題： Loeyes-Dietz 症候群成人例の遺伝子変異と臨床所見の検討

分担研究者 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

研究要旨：Loeyes-Dietz 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。また、患者によく見られる頭蓋顔面の特徴として、眼間解離、二分口蓋垂・口蓋裂、頭蓋骨早期癒合症があげられる。しかし、成人期に診断される症例では、これらの血管外症状に乏しい例も少なくない。今回、成人期に LDS と診断された症例のなかで、特に血管外症状の比較的乏しかった 7 家系 8 症例について臨床所見を検討した。なお、これらの症例は、いずれも *TGFBR1* 遺伝子変異による LDS であったことより、原因遺伝子の違いによって臨床症状が異なる可能性が示唆された。

## A. 研究目的

Loeyes-Dietz 症候群(以下 LDS)は、2005 年に、*TGFBR1/TGFBR2* 遺伝子変異を伴い、大動脈瘤/解離を伴う全身動脈血管の蛇行、眼間解離、二分口蓋垂/口蓋裂を三徴として呈する新規疾患として報告された常染色体優性遺伝性疾患である。その後の研究で、LDS に特徴的な症状は、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）であるとされ、さらに、その中でも特徴的顔貌（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 型と特徴的皮膚所見（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 型に分類することが提唱されてきた。さらに、LDS の患者の多くは大動脈病変やマルファン症候群類似の骨格系所見を呈するため、しばしば LDS とマルファン症候群との鑑別が問題となり、専門家の間でも、現在なお、この 2 疾患を別疾患とすべきか同一疾患としてとらえるべきかについて意見が分かれている。一方、我々は、特に成人期に診断された LDS の症例の中には、骨格系所見や特徴的顔貌などの血管外病変に乏しい症例のあることも数多く経験している。そこで、

今回、このように血管外病変に乏しい患者およびその家族について、臨床症状と遺伝子変異の面から検討を行った。

## B. 研究方法

### I. 解析対象

解析対象は、2005年4月より2011年3月の間に、国立循環器病研究センターおよび他の関連協力病院よりマルファン症候群(MFS)あるいはLDSの疑いで遺伝子解析を依頼された成人症例、若年発症(満50才以下)の大動脈解離および家族性大動脈解離症例とその家族のうち、遺伝子解析により、*TGFBR1* 遺伝子あるいは *TGFBR2* 遺伝子に病原性変異を同定したが、LDSに特有な特徴的顔貌や骨格系所見を呈さなかった8症例とした。

#### (1) 遺伝子解析

末梢血液白血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い病因遺伝子変異を同定した。

#### ① Exonic PCR-Direct Sequencing 解析

#### ② MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)解析

#### (2) 臨床像の検討

##### a) 臨床症状の検討

国立循環器病研究センター症例については、入院時あるいは結合織病外来受診時に検査所見、臨床所見を得た。関連協力病院の症例については、共通の所見シートを用いて臨床所見を得るとともに病歴より経過、家族歴、画像所見等を得た。

## C. 研究結果

症例1：33才男性。181cm 56kg。*TGFBR1* 遺伝子変異。家族歴なし。16才時に上行大動脈解離(Stanford A)にてBentall術施行。27才時に弓部全置換。顔貌では、眼間解離、口蓋垂異常は認めず。骨格系では、高身長痩身ではあるが、クモ状指(-)、胸郭異常(-)、側弯等の脊椎異常(-)。異常皮膚所見(-)。強度近視(+)。画像所見では、上腸間膜動脈および肝動脈に動脈瘤、さらに椎骨動脈の蛇行を認めた。Dural ectasia(-)。既往歴では、反復性気胸(26才、27才)、甲状腺機能亢進症を認む。

症例2：54才男性。176cm 69kg。*TGFBR1* 遺伝子変異。49才時に上行大動脈解離(Stanford A)で上行弓部置換術。この時点では、バルサルバ洞拡張は認めなかったが、その後徐々に拡大傾向を認め、54才時にBentall術施行。家族歴では長男が24才で上行大動脈解離により突然死している。顔貌では、眼間解離、口蓋垂異常は認めず。骨格系でも、クモ状指(-)、胸郭異常(-)、脊椎異常(-)。異常皮膚所見(-)。強度近視(+)。画像所見では、頭頸部血管も含めて動脈蛇行は認めない。肺ブラ(+)。気胸の既往あり。

症例3：47才女性。160cm 45kg。*TGFBR1* 遺伝子変異。37才時に上行～腹部大動脈の解離発症、計3度の人工血管置換術を行い修復している。解離発症時には、バルサルバ洞拡張は認めなかった。家族歴では父親が48才で胸部大動脈解離発症している。顔貌では、眼間解離、高口蓋は認めるが、口蓋垂異常は認めず。骨格系所見では、胸郭異常(-)、

脊椎異常(－)、指は細いが、リストサイン/サムサイン(－)。透過性皮膚を認める。強度近視(＋)。画像所見では、椎骨動脈の蛇行を認めた。肺病変(－)。既往歴では、潰瘍性大腸炎を認めている。

症例4：36才女性。160cm 48kg。

*TGFBR1* 遺伝子変異。35才時に胸部下行～腹部大動脈解離のため、下行血管置換術施行。なお、解離発症時のバルサルバ洞径は32mmで、その後も拡張を認めず経過観察されている。家族歴では母親が51才時に胸部下行大動脈解離で手術(解離発症時のバルサルバ洞径は31mmでその後も拡張は認めていない)。顔貌では、眼間解離は認めるも、高口蓋や口蓋垂異常は認めず。骨格系では、軽度側弯、先細りの指、柔らかい関節、外反母趾、扁平足を認めるが、リストサイン・サムサイン(－)。強度近視(＋)。画像所見では、その他の動脈血管に蛇行や瘤形成は認めていない。その他、乳歯残存(永久歯欠損)を認める。

症例5：34才女性。173.5cm 73kg。

*TGFBR1* 遺伝子変異。32才時、第3子の妊娠中に胸部大動脈解離発症。顔貌では、眼間解離、二分口蓋垂を認めるも、骨格系では、高身長は認めるも、クモ状指(－)、胸郭異常(－)、脊椎異常(－)。強度近視(＋)。その他、透過性皮膚と皮膚血管の易出血性を認めた。家族歴は特になし。

症例6：62才女性。153cm 51kg。

*TGFBR1* 遺伝子変異。42才時に健診で腹部大動脈瘤指摘されも経過観察、47才時に腹部血管置換術施行された。半年後、上行～胸部下行大動脈解離発症したため、その後3度の人工血管置換術(上行、遠

位弓部～下行、胸腹部)を施行されている。家族歴では息子39才で胸部大動脈解離により突然死している。顔貌では、眼間解離、幅広い口蓋垂を認めるが、クモ状指(－)、胸郭異常(－)、脊椎異常(－)などの骨格系所見は認めない。近視(－)。その他に、ベルベット状の皮膚、下腿部/胸部静脈瘤、眼瞼下垂、耳介異常を認めた。

症例7：32才男性。175cm 67kg。

*TGFBR1* 遺伝子変異。32才時の健診にて大動脈弁閉鎖不全指摘され、精査で大動脈弁輪～基部拡張(バルサルバ洞径58mm)、両側腸骨動脈瘤を認めたため、David手術および、腹部血管Yグラフト置換術施行。家族歴では父親が56才で上行大動脈解離により突然死している。顔貌では、眼間解離、口蓋垂異常は認めず。骨格系では、がっしりした体型で、クモ状指(－)、胸郭異常(－)、側弯等の脊椎異常(－)。異常皮膚所見(－)。強度近視(＋)。反復性鼠頸ヘルニアで手術の既往あり。画像所見では、頸部動脈には異常を認めなかったが、頭蓋内動脈に高度の蛇行を認めた。

症例8：26才男性。症例7の弟。兄の診断の後に行った遺伝子検査により

*TGFBR1* 遺伝子変異を認め診断された。画像診断により、大動脈基部拡張(50mm)、両側腸骨動脈拡張、頭蓋内動脈に高度の蛇行を認めた。骨格系では、がっしりしたスポーツマン体型で、クモ状指(－)、胸郭異常(－)、脊椎異常(－)。顔貌や口蓋垂の異常は認めず、透過性の皮膚のみを認めた。強度近視(＋)。喘息(＋)。

## D. 考察

LDS の臨床所見は、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）に特徴づけられるとされているが、今回、我々の経験した8症例のうち、7症例では、漏斗胸などの胸郭異常、側彎などの脊椎異常、クモ状指などの骨格系異常は全く認めず、1例で軽度の側彎のみを認めたのみである。実際、これらの多く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、眼間解離は3例で、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。その他、LDS では眼所見との関連は指摘されていないが、1例を除いた全例で強度近視を認めた。

なお、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。*TGFBR1* 遺伝子変異症例の一部には、骨格症状も伴った典型的 LDS の症例も確かに存在するが、一方で、今回の症例のように骨格系症状をほとんど認めない症例もあることは、今後、診断基準を考えていく上でも重要であると思われ

た。また、*TGFBR2* 遺伝子変異症例の多くが強い骨格症状も伴っていることを考えると、病因遺伝子の違いにより臨床症状も異なる可能性も示唆された。従来、病因遺伝子の違いによる臨床所見の違いはないとされており、今回の結果は、さらに症例数を増やして検討していく必要があると考えられた。

## E. 結論

成人期に初めて診断された LDS 症例では、骨格系症状や特徴的顔貌などの血管外病変がはっきりしない症例が多かったが、血管系病変としては全例で大動脈瘤・解離を認めた。しかし、大動脈瘤/解離を発症した時点においてもバルサルバ洞部の拡張を伴わない例が4例あり、一方で、中小動脈瘤や頭頸部動脈の蛇行もほとんどの症例で認めるなど、類縁のマルファン症候群との相違点も認められた。また、今回の解析で血管外病変がはっきりしない症例は全例 *TGFBR1* 遺伝子変異例であったことは、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。

## G. 研究発表

### 1. 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 AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Tsutsumi Y, Akutsu K, Naito H, Sugimura K: High prevalence of vertebral artery tortuosity of Loews-Dietz syndrome in comparison with Marfan

syndrome. Jpn J Radiol 28:273-277, 2010

なし

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

3.その他

なし

## 2. 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、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する遺伝子解析の意義」第28回日本心臓病学会 (平成22年9月17日 東京)

⑤ 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)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

平成 22 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・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  
分担研究課題：成人ロイス・ディーツ症候群の臨床の実際

分担研究者 坪 宏一  
日本医科大学付属病院集中治療室

研究要旨：ロイス・ディーツ症候群(LDS)は Marfan 症候群(MFS)類縁疾患として比較的最近確立された臨床概念である。診断基準もまだつられていない。そのような状況で実際の臨床がどのように行われているかをまとめた。診断は若年(<40 歳)発症の大動脈解離もしくは大動脈基部の拡張(>40mm)で疑い、MFS を除外したうえで、LDS に特徴的な所見があれば強く疑い、最終的な確定診断は遺伝子検査で行わざるを得ない。臨床における問題点は、診断基準がないので遺伝子検査に頼らざるを得ないこと、臨床経過に関して MFS に準じていいのかわからないこと、よって手術の適応があいまいであること、内科的治療も ARB の効果が MFS 同様に期待できるのか、等である。まず診断基準の作成が急務であると考えられる。

1. 実際の臨床でどのような状況で LDS を疑うか：

- (1) 若年(<40 歳)で解離をおこしている
- (2) 心エコーで大動脈基部拡張あり (>35-40mm)
- (3) 見た目は比較的普通、
- (4) 斜視、hypertelorism、bifid uvula ((1) or (2) ) + (3) で疑う。(4) があれば強く疑う

2. LDS を疑った後どのように検査するか：

- (1) 確定診断は現時点では遺伝子検査に頼らざるを得ない。
- (2) 本当に MFS ではないのか？
  - ・身体所見
  - ・眼科：水晶体亜脱臼は？

・ CT：大動脈の拡張は？ 蛇行の程度は？

・心エコー：大動脈基部拡張はないか？  
・ AR、MR、MVP？

(3) LDS に特徴的な所見はないのか？  
・ 頰部 MRA で蛇行は？ 頭部 MRA で異常は？

・ CT で分枝動脈の拡大はないか？

3. LDS (疑い) 患者のフォロー

解離発症の有無にかかわらず

- (1) 大動脈基部径のフォロー：心エコー
- (2) 脳血管のフォロー：MRA
- (3)  $\beta$  遮断薬および ARB の投与

4. LDS (疑い) の手術適応について

- (1) 少なくとも MFS と同様に早めの手術適応

基部：45-50mm、David を考えるのであれば AR のない 42-45mm

胸部：50mm

腹部：35-40mm

(2)MFS よりも早く手術をすべき？

5. 臨床の立場から見た LDS に関する今後の展望

(1) 遺伝子検査をせずにすむような、感度特異度の高い診断基準をつくること。

(2)MFS 同様に ARB が予後を改善するのか明らかにすること。

(3) 臨床経過に関するデータを蓄積して、適切な手術適応を決めること。

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 22 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・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

分担研究課題：

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

分担研究者 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

研究要旨：急性大動脈解離・大動脈瘤といった大動脈疾患は生命を脅かす重大な疾患であり、特に若年者に限定した場合にはマルファン症候群やロイス・ディーツ症候群などの遺伝性症候群において高率に認められる。我々はマルファン症候群および類縁疾患を対象として診療科を超えて遺伝子診断を含めた包括的診療体制としてマルファン外来を開設し5年が経過した。この間150例以上のマルファン症候群を経験する中でロイス・ディーツ症候群と思われる2例を認めた（5歳男児、23歳女性）。一般的に言われるように血管の蛇行といった特徴的な所見がこれら2例についても認められている。今後これら2例の症例の追跡を行うとともにマルファン類縁疾患の症例集積・経過観察を継続する。

## A. 研究目的

マルファン専門外来を開設し、その中からマルファン症候群およびその類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群に関する臨床的データ集積および予後を調査する。

## B. 研究方法

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年が経過したが、過去に経験した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するとともに、稀少疾患ではあるがマルファン症候群の

類縁疾患である LDS について症例を抽出し評価する。

## C. 研究結果

マルファン症候群専門外来においてゲント基準陽性症例について臨床像を評価したところ大動脈拡大(98%)、大動脈解離(38%)、僧帽弁逸脱(34%)、硬膜拡張(79%)、手首・親指サイン(69%)、高口蓋(74%)、皮膚萎縮線条(59%)であった。循環器内科・心臓外科が主体の専門外来であることもあり心血管系表現型が高率であった。原因遺伝子解析は従来の direct sequence 法に加えて、DNA chip を用いた解析法を導入、マルファン症候群に限定すると主

たる原因遺伝子 FBN1 に約 8 割に変異を認め、missense 変異 47%、nonsense 変異 22%、splicing 変異 25%、deletion/insertion 6%といった頻度で認められた。FBN1 変異陰性の Ghent 陽性症例に 1 例、TGFB2 のエクソン欠損症例が認められたが、表現型はマルファン症候群に合致するが LDS を示唆する臨床所見には乏しかった。マルファン症候群の診断が確定している症例でかつ非手術例に限定した場合、後ろ向きに検討したところ、アンジオテンシン受容体拮抗薬服用例において、非服用例に比較して大動脈の拡大速度が低いことを確認した。

マルファン類縁疾患でかつマルファンの古典的診断基準を満たさない症例について探索を行ったところ 2 例の LDS と思われる症例について提示する

<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。hypertelorism および二分口蓋垂を認めた。術後イベントなく経過。大動脈を中心に蛇行が目立つ。

<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)。そのほかの身体所見と合わせ、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。血管の蛇行を全体的に伴っていた。

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る。

#### D. 考察

我々は整形外科、眼科、歯科、放射線科など診療科を超えてマルファン症候群および類縁疾患の臨床像をとらえることにより、各臓器ごとの表現型に目を奪われずに全体像を把握するようなシステムを構築中である。当施設ではマルファン症候群に関する FBN1 の遺伝子診断を行う環境はあるが類縁疾患をカバーできておらず、その整備および委託先の確保などが必須である。

#### E. 結論

当院では LDS 症候群と考えられる小児、若齢症例を 2 例経験したが、今後の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。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
(現在投稿中)

2. 学会発表  
第74日本循環器学会学術集会(2010/3/5-7)

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.

米国心臓病学会ACC(2010/3/14-16) Ogawa N, Imai Y, Hirata Y et al.

Mitogen-activated protein kinase signaling pathways are enhanced in human aortic aneurismal tissue in Marfan syndrome.

第58回日本心臓病学会(2010/9/17-19)

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

縄田寛、平田恭信 他：拳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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特記すべきことなし

##### 2. 実用新案登録

特記すべきことなし

##### 3. その他

特記すべきことなし

#### I. 班友

今井靖、縄田寛、永原幸、竹下克志

平成 22 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・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

分担研究課題：小児期ロイス・ディーツ症候群の臨床像

分担研究者 白石 公

独立行政法人国立循環器病研究センター 小児循環器部

**研究要旨：**小児期ロイス・ディーツ（LD）症候群の2症例を経験し、その臨床像を検討した。症例1は3歳男児、1歳8ヶ月時より漏斗胸およびバルサルバ洞拡大からマルファン症候群が疑われたが、2歳時の遺伝子検査でLD症候群と診断された。現在バルサルバ洞の拡大と軽度の大動脈弁閉鎖不全を認め、ロサルタンの内服を行い経過観察中である。症例2は8歳女児、幼児期よりヘルニアおよび間接の過伸展よりマルファン症候群が疑われ、同時に心房中隔欠損も指摘されていた。大動脈の拡大が見られだしたために4歳よりロサルタンの内服が開始された。6歳時に遺伝子診断を行った結果、LD症候群と診断された。両症例ともにバルサルバ洞の有意な拡大を伴うため、大動脈の手術適応を含めて慎重に経過観察中である。

## 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。小児期の臨床像はマルファン症候群に共通する部分が多い。今回乳児期及び幼児期初期に臨床症状よりマルファン症候群が疑われ、遺伝子診断でLD症候群が確定した2小児例を経験したのでその臨床像を検討した。

## B. 研究方法

小児期 LD 症候群の臨床像（身体所見、理学的所見、胸部レントゲン、心エコー

所見など）を後方視的に検討した。

## C. 研究結果

症例1：3歳男児。1歳8ヶ月時より漏斗胸およびバルサルバ洞拡大からマルファン症候群が疑われた。この時点よりバルサルバ洞の拡大が認められた（30mm）。その後2歳時の遺伝子検査でLD症候群と診断され、ニューロタンの少量投与（0.25mg/kg）が開始された。2歳6ヶ月時のエコー検査では、バルサルバ洞拡大（35.5mm）と軽度の大動脈弁閉鎖不全を認められ、ニューロタンの増量がなされた（1mg/kg）。3歳時にはバルサルバ洞の拡大進行が認められたので、ロサルタンの増量がなされた（1.4mg/kg）。バルサルバ洞の拡大は顕著であるが、大

動脈弁閉鎖不全 (mild) および左室拡大も軽度 (116%N) であるので、現時点では大動脈の外科手術の適応とは考えられず、ロサルタンの内服を行い慎重に経過を観察している。

症例2は8歳女児、幼児期より間接過伸展と・ヘルニアよりマルファン症候群と診断されていた。3歳時に・ヘルニアの手術時に心房中隔欠損と診断された。

4歳には上行大動脈の拡大 (24.8mm) が明らかになり、ロサルタンの内服 (1.2mg/kg) が開始される。6歳時に心房中隔欠損に対するカテーテル治療の可能性のため、当センターを紹介受診。眼間解離および二分口蓋垂より遺伝子診断が実施され、LD 症候群と診断された。心房中隔欠損は 16mmx6mm で、バルサルバ洞の拡大 (28mm, 154%N) および大動脈部分での rim を欠如するため、カテーテル閉鎖栓での治療では糜爛による大動脈壁穿孔の危険性が懸念されるために、適応なしと判断された。現在心房中隔欠損孔の閉鎖とともに拡大したバルサルバ洞の縫縮の外科的治療の適応を考慮しつつ、慎重に経過観察している。

#### D. 考察

小児期領域においても LD 症候群の認知度は低く、発見当初はマルファン症候群と診断されたり、合併する心房中隔欠損などの先天性心疾患の精査で発見されたりすることが多い。また心室中隔欠損を伴う場合には新生児期より肺動脈の著しい拡大を伴うことも報告されており、本研究において日本人における小児期 LD 症候群の臨床的特徴を把握するとともに、ロサルタン内服によるバルサルバ洞拡大の内科的予防、外科的介入の時期と適応

について詳細な検討が必要であると考えられた。

#### E. 結論

小児期 LD 症候群の2症例を経験し、その臨床像とバルサルバ洞の拡大についての経過を報告した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

ロイス・ディーツ症候群の診断・治療のガイドライン作成  
および新規血療法の開発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、4 例を見出し、うち 3 例の最新の詳細な臨床情報をまとめた。新生児期に LDS を疑う重要な所見は、口蓋裂、屈指症、内反足、心雑音（PDA）などである。また、小児整形外科、小児循環器科、小児眼科との連携が有用である。染色体構造異常による遺伝子機能阻害の可能性がある、分子遺伝学的解析の前に染色体検査は不可欠である。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。

#### 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（ビロード様、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。本研究の目的は、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 児の収集を行い、詳細な臨床所見を集積することである。

#### B. 研究方法

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・遺伝子解析研究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。

#### C. 研究結果

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、4 症例を見出した。このうち、フォローが継続している 3 例の詳細な臨床情報を収集しえた。