

201128115A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森崎 裕子

平成 24 (2012) 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

- (添付資料) 遺伝性結合織病市民公開セミナー ----- 14

II. 分担研究報告

1. Loeyes-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 --- 25
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. Loeyes-Dietz 症候群類縁疾患の病因遺伝子の検討 ----- 32
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. Losartan投与の効果の検討 ----- 37
壺 宏一 日本医科大学付属病院 集中治療室

4. マルファン専門外来におけるマルファン症候群およびマルファン類縁
疾患の日本人における実態 ----- 39
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
今井 靖 東京大学大学院医学系研究科 循環器内科

5. 小児期ロイス・ディーツ症候群の臨床像 ----- 42
白石 公 国立循環器病研究センター小児循環器部

6. 小児症例の臨床的研究 ----- 45
古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

7. 家系内に複数の若年死亡例を有するLoeyes-Dietz 症候群女兒の臨床像
と遺伝カウンセリング ----- 52
水野誠司 愛知県心身障害者コロニー中央病院

8. Loeyes-Dietz症候群における睡眠時無呼吸症候群の合併とCPAPによる
治療に関する研究 ----- 56
小崎 健次郎 慶應義塾大学医学部小児科学教室

9. CT を用いたロイス・ディーツ症候群患者における肺疾患について
の検討 ----- 59
河野 淳 神戸大学放射線科
東 将浩 国立循環器病センター放射線診療部

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-----	63
伊庭 裕 国立循環器病研究センター心臓血管外科	
湊谷 謙司 同上	
11. ロイス・デーツ症候群に伴った脊柱側弯症の手術加療-第二報-----	66
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 -----	74

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、眼間解離、口蓋裂・二分口蓋垂、動脈瘤・蛇行を特徴とし、TGF- β 受容体 (TGFBFR1/TGFBFR2) 遺伝子の異常により発症する全身性結合織疾患として 2005 年に新規に提唱された疾患であるが、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たが、昨年度までの本研究により、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多いが、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示された。特に、大動脈瘤の発症及び経過については、個人差は大きいですが、一般的に LDS は MFS に比べ、より早期に発症し、かつ、より若年で手術適応あるいは解離にいたる症例が多い傾向があり、遺伝子診断による両疾患の鑑別は重要であると考えられた。一方、遺伝子検査を考慮するにあたり、LDS を疑うべき所見として、「眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行」の三徴、なかでも頭頸部動脈の蛇行、水晶体亜脱臼を伴わない MFS、家族歴、を挙げてきた。また、患者管理において注意すべきこととして、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乳幼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を強調してきた。

今年度は、LDS の診断・治療のガイドライン作成にむけ、上記の点について、解析対象患者数を増やして再検討を行うとともに、類似の臨床症状を呈する他の遺伝子異常による遺伝性大動脈疾患の可能性も考え、これまでに変異の同定されなかった若年性（家族性）大動脈瘤・解離患者については対象解析遺伝子をさらに広げて遺伝子解析を行い、新たな原因遺伝子による症例を蓄積し、LDS で見られた臨床所見の特徴と比較した。

研究分担者 (50 音順)			
坏 宏一	日本医科大学医学部		助教
伊庭 裕	国立循環器病研究センター心臓血管外科		医師
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臨床遺伝学センター		教授
古庄 知己	信州大学医学部		講師
白石 公	国立循環器病研究センター小児循環器科		部長
東 将浩	国立循環器病研究センター放射線科		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			
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。論文発表当時は、眼間解離、口蓋裂・二分口蓋垂、動脈蛇行が三徴とされていたが、マルファン症候群類似の骨格系症状および血管系症状が主要所見とされ、中でも、大動脈および中小動脈の瘤/解離が予後の上でも特に重要視されている。

当初より、従来のマルファン症候群の診断基準であるゲント基準(1996)を満たすが水晶体亜脱臼を伴わない、いわゆる 2 型マルファン症候群(MFS II)と呼ばれる疾患群を含むことが指摘されており、これらを中心にマルファン症候群 (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、*FBN1* 遺伝子変異による MFS とは臨床的に明らかに異なる病

型を呈する症例もあり、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。平成 21 年度の本疾患の予備研究では、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、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症例を、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 症例を抽出してその臨床像を検討し、LDS に特徴的な所見を検索した。その結果、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」は高頻度に認められ、かつこれらの所見は 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が、これらの所見を全く認めない症例もあり、診断には注意が必要であることを示した。また、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こと、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などを鑑別上の重要な留意点として挙げた。今年度は、昨年度の解析結果について、さらに解析対象患者数を増やして再検討を行った。

また、昨年度に引き続き、内科的及び外科的治療効果の検討を行った。

B. 研究方法

I. 遺伝子解析（森崎裕）

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）の症例。

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、*FBLN4* 遺伝子、*SMAD3* 遺伝子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、*TGFBR1* 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 倫理面への配慮

遺伝子解析に際しては、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。

II. 臨床像の検討

国立循環器病研究センター及び関連機関における遺伝子診断により *TGFBR1* 遺伝子または *TGFBR2* 遺伝子に変異を検出し、臨床症状より 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・坪・白石・古庄・水野・平田）

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、病歴・身体所見・臨床検査所見・家族歴・治療歴などのデータの集積を行った。

また、共通の所見シートを用い、これまでに遺伝子診断により 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統計解析を行った。

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、特に肺 CT 所見の検討を重点的に行った。対象患者群としては国立循環器病研究センター内に CT データを有し、かつソフトで解析しえた 15 例 (女性 6 例、男性 9 例; 平均年齢 41.2 歳) を用いた。対照群は、他 II. 疾患の精査目的で撮影されたが CT 上、胸部には異常を有さなかった症例で、性別と年齢は近似しているものを取得した。

c) 外科的症例の検討 (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 例の術後経過について検討した。

C. 研究結果

I. 遺伝子解析

2011 年 4 月より 2012 年 3 月の間に解析依頼のあった患者 170 例 (MFS/LDS 疑い 110 例、EDS 疑い 13 例、Beals 症候群疑い 8

例、家族性または若年性大動脈瘤・解離 39 例) の遺伝子解析をおこなった。うち 62 例で *FBN1* 遺伝子変異、5 例で *COL3A1* 遺伝子変異、6 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、8 例で *ACTA2* 遺伝子変異、1 例で *SLC2A10* 遺伝子変異 (複合ヘテロ)、1 例で *CHST14* 遺伝子変異 (複合ヘテロ)、5 例で *FBN2* 遺伝子変異を同定した。また、これまでの遺伝子解析で変異が同定されなかった症例につき、新たに、*SMAD3* 遺伝子、*FBLN4* 遺伝子の解析を行ったところ、新たに 6 例において *SMAD3* 遺伝子変異、1 例において *FBLN4* 遺伝子変異 (複合ヘテロ) を同定した。

II. 臨床像の検討

昨年度までに、国循にて遺伝子検査により診断確定した 38 例に、今年度に新たに LDS と診断された 13 例、関連協力機関で解析された 15 例を加えた 66 例のうち、詳しい臨床所見の得られた 64 例を対象として臨床像の再検討を行った。

遺伝子変異別にみると、*TGFBR1* 変異 23 例 (発端者 17 例)、*TGFBR2* 変異 41 例 (発端者 34 例) であり、*TGFBR1/TGFBR2* 比は、約 1:2 (36% が *TGFBR1* 変異) であった。一方、国循での解析 47 例では、*TGFBR1* 変異 21 例 (発端者 15 例)、*TGFBR2* 変異 29 例 (発端者 24 例) であり、*TGFBR1/TGFBR2* 比は、約 2:3 (42% が *TGFBR1* 変異) であり、国循での解析症例において、*TGFBR1* 変異症例が多い傾向にあったら、これは、患者対象のリクルート基準による差と考えられた。

a) 臨床所見の検討

① 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

年齢と定義した。発端者 34 例の診断時年齢は平均 15.3 才であった。原因遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 遺伝子変異は平均 27.4 才 (median 34 才)、*TGFBR2* 遺伝子変異は平均 9.0 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 28.5 才、*TGFBR2* 遺伝子変異は平均 24.0 才であり、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発端者 41 例中 18 例 (35%) (*TGFBR1* 変異 9 例、*TGFBR2* 変異 9 例)、*de novo* 症例は 33 例 (*TGFBR1* 変異 8 例、*TGFBR2* 変異 25 例) であり、遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 変異では親からの変異が 53% (9/17)、*TGFBR2* 変異では親からの変異が 26% (9/34) 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 51 名のうち、血管系症状が診断のきっかけとなったのは 23 名 (45%)、骨格系症状が主症状だったのは 28 名 (55%) であった。原因遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 変異例では、血管系 16 名、骨格系 1 名であり、*TGFBR2* 変異例では血管系 7 名、骨格系 27 名であり、*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、心エコー所見の

得られた 62 例のうち、小児 2 例 (ともに *TGFBR1* 遺伝子変異例) を除いた 60 例中 59 例で認められた。大動脈合併症を認めなかった 1 例は脳動脈瘤を認めた。従って、成人では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、63 例中 18 例 (29%、*TGFBR1* 変異 10 例、*TGFBR2* 変異 8 例)、手術を要したのは、29 例 (46%、*TGFBR1* 変異 16 例、*TGFBR2* 変異 13 例) であった。動脈蛇行は全体の 68%、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 32% で認めた。

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 43 例中 32 例 (74%) で認めた。国循受診患者では、頭頸部 CT または MRI 所見のある 20 例中 17 例 (89%) で認め、特徴的な所見のひとつであったが、一方、蛇行を認めなかった 3 例はいずれも *TGFBR1* 遺伝子変異例であり、またこれらの症例では血管外病変も少なかったことから、原因遺伝子変異或いは血管外病変との関係を考える上でも興味深い。

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。

⑤ 骨格系/頭蓋/顔貌

眼間解離については、58 例 (*TGFBR1* 変異例 21、*TGFBR2* 変異例 37) について検討され 46 例 (79.3%、*TGFBR1*

変異例 13 (62%)、*TGFBR2* 変異例 33 (89%) で認めた。二分 (幅広) 口蓋垂・口蓋裂は 57 例 (同 18、39) について検討され、37 例 (64.9%、同 6 (33%)、31 (79%)) で認めた。その他、側弯 57 例 (同 21、36) 中 26 例(45.6%、同 5 (24%)、21 (58%))、漏斗胸/鳩胸 57 例 (同 20、37) 中 29 例(50.9%、同 5 (25%)、24 (65%))、内反足 53 例 (同 20、33) 中 15 例(28.3%、同 1 (5%)、14 (42%))、頭蓋骨早期癒合 52 例 (同 19、33) 中 15 例(28.8%、同 0 (0%)、15 (45%)) なども高頻度で認めた。一方、マルファン症候群で高頻度に認めるリストサインまたはサムサインが陽性だったのは、49 例中 21 例 (42.9%) であったが、先細りの細い指は 32 例中 19 例 (59.4%) で認められている。また、関節過可動性は 52 例 (同 17、35) 中 32 例(28.8%、同 4 (24%)、28 (80%)) で認められ、頸椎不安定性と診断された症例が 9 例あった。

⑥ その他

「透過性の薄い皮膚」「ベルベット様皮膚」「易出血性」などの皮膚異常については 50 例について検討され 30 例 (60%) で認めた。また、ヘルニア (鼠頸・臍・腹壁) は 20 例 (40%) 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 9 例 (18%) 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 (−3D 以上) 51 例中 20 例 (39%)、斜視 54 例中 19 例 (35%) を認めたほか、網膜剥離 6 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) 8 例など、何らかの眼症状を認めた

のは検討 55 例中 44 例 (80%) であった。

⑦ 放射線学的所見の検討 (河野・東)

15 例のロイス・ディーツ症候群患者のうち、CT では 4 名で肺ブラを有し、うち 1 名が自然気胸を経験していた。

専用ソフトを用いて、肺野全体に対する気腫性変化 (CT 値-950HU 以下) を来している肺組織の割合 (percentage of low attenuation area ; %LAA) を算出し、健常群と比較したところ、ロイス・ディーツ症候群患者の %LAA は $3.1 \pm 4.0\%$ (平均±標準偏差) で、健常者の $0.025 \pm 0.022\%$ よりも統計学的に有意に高値であった。

さらにブラを有する領域を手操作で関心領域から除外し、視覚的にブラを有さない部分のみを同様に検討・比較したところ、ロイス・ディーツ症候群患者の %LAA は $2.7 \pm 3.7\%$ となり、健常群よりも統計学的有意に高かった。以上より、ロイス・ディーツ症候群では肺実質の病変を有する頻度が高い事が示された。

なお、性別や年齢、喫煙の有無、心疾患の重症度などは %LAA とは相関関係を有しておらず、ロイス・ディーツ症候群患者における肺疾患の有無は、今回検討した因子からは独立した病変である可能性が示唆された。

b) 内科的治療 (森崎裕・森崎隆・坪・白石・古庄・水野・平田)

降圧剤についての情報は 36 例について得られた。内訳は、ARB 単独 14 例、 β 遮断薬単独 7 例、ACE 阻害薬単独 2 例、ARB+ β 遮断薬併用 10 例、ARB+Ca 拮抗薬併用 1 例、 β 遮断薬+Ca 拮抗薬併用 1 例、ARB+ β 遮断薬+Ca 拮抗薬併用 1 例であった。

ARBは1例のオルメテック内服の1例を除く25例で、ニューロタンを選択していた。

c) 外科的症例の検討 (伊庭)

64例中29例、成人(17才以上)32例中26例が、大動脈置換手術を受けていた。このうち、2011年までに当院で手術を行った成人LDS17症例について昨年度に引き続きその後の経過も含めて再検討した。

17例の症例に対して計45回の手術が施行された。大動脈解離を起こしてから初回手術を行った10例では、平均3.2回もの大動脈手術が必要となり、4例(40%)が大動脈全置換にまで至っていた。一方、解離する前に手術が必要になった症例は7例ですべて大動脈弁輪拡張症に対して手術を施行され、全例で自己弁温存大動脈基部置換術が可能であった。遠隔期に弓部以遠に新規の急性解離を発症した2例で発症したが、その他は現在のところ遠隔期での新たな大動脈イベントは認めていない。全例において、手術死亡は認めず、手術成績自体は良好であった。遠隔成績については、全例における初回手術後の大動脈関連イベント回避率は、5年で41.0%、10年16.4%であった。また、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例認めたが、全体での5年生存率、10年生存率はいずれも94.1%であった。

c) 整形外科的検討

ロイス・ディーツ症候群に合併した側弯症に対し、手術加療した4例の術後経過について検討した。手術時年齢は平均7.3歳、主弯曲Cobb角は平均103.5度。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。さらに、10-11歳時にAAEの進行を2例に認めた。

D. 考察

Loeys-Dietz症候群(LDS)は、2005年に新規に提唱された疾患であり、臨床症状・自然歴・治療も含めてその全体像は明らかにされていない。また、一部に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る。昨年度の本研究班の研究で、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。今年度は、昨年認められた臨床的特徴について、患者数を増やして再検討を行った。

患者数の検討では、今年度、新たに国循における遺伝子解析により診断されたのは13例であり、*FBN1*変異によるMFS62例との患者比は、1:4.8で、昨年度までの解析では、*TGFBR1/TGFBR2*変異38例:*FBN1*変異227例(LDS:MFS=1:6.0)とほぼ同様の結果であった。以上よりこれまでの国循での解析の総計はLDS289例、MFS51例(LDS:MFS=1:5.7)となり、MFSの患者数は5000人に一人とされていることより、LDSは2.5~3万人に一人程度と推定された。

臨床症状の検討では、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79.3%、64.9%、74%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、これらの三徴のいずれの所見を認めない症例も2例あったが、ともに家族性大動脈瘤の患者であった。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り、実際マルファン症候群でも少ないが認められ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。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もマルファン症候群に比して高頻度（60%）で認めた。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、当研究班の解析では10例で認めており、LDSとの関連が示唆された。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という結果を昨年度の当研究班で報告したが、今年度、患者数を増やして再検討したところ、同様の結果が得られた。

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の可能性が高く、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。さらに、遺伝子検査により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と考えられた。治療に関しては、ニューロタン（Losartan）がもっともよく処方されており、特に小児では、大動脈基部拡張に対してはある程度の抑制効果が認められている症例が多いが、これについては、患者数を増やし、さらに長期間にわたる観察が必要である。

一方、成人例でも治療に関しては、大動脈基部拡張に対して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、大動脈基部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22.5才であったが、原因遺伝子別に見ると、*TGFBR1* 変異25.9才、*TGFBR2* 変異16.5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* 変異例で多かった。

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、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る。昨年度までの本研究班における研究により、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。しかし、LDS と MFS を臨床所見だけで鑑別するのは、現時点では、遺伝子診断によるところが大きい。

つまり、眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行などの所見や、水晶体亜脱臼所見の欠如、透過性の皮膚、骨格系病変に乏しい家族歴等は、MFS より LDS を示唆する所見ではあるが、ある程度のオーバーラップは避けられない。一方で、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は、幼小児期よりの治療介入の必要性を示唆した。

内科的治療としては、マルファン症候群と同様、ARB 或いは β 遮断薬が投与されている症例が多く、特に小児では、大動脈基部拡張が抑制されている症例もあったが、有効性を確認するところまでにはいたっておらず、患者数を増やしての検討が必要と思われた。

外科的治療としては、大動脈基部置換を含む人工血管置換術が主体であるが、LDS 患者に対する大動脈手術成績が早期、遠隔期とも満足すべきものであることを考えると、大動脈解離発症前の早期の治療介入が患者管理上重要であり、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。

【付記】

ロイス・ディーツ症候群に対する患者及び医療関係者の理解を深めるため、他の遺伝性結合織病に関する研究班 (マルファン症候群、エーラス・ダンロス症候群、過剰運動症候群) の各研究代表者と合同で、東京及び大阪において一般市民公開セミナーを実施した。

- ①「遺伝性結合織病市民公開セミナー in 東京」
平成 23 年 11 月 20 日(日)
於 日本医科大学講堂
参加者数 87 名
- ②「遺伝性結合織病市民公開セミナー in 大阪」
平成 23 年 12 月 10 日(土)
於 大阪府医師協同組合 大ホール
参加者数 143 名

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

<論文発表>

- 1) 森崎裕子, 大動脈疾患による遺伝子異常,

- Annual Review 循環器 2012, 山口徹, et al., Editors. 2012, 中外医学社. p. 240–246.
- 2) 菱川賢史, 大中恵, 浮田真吾, 山西優紀夫, 奈倉道和, 金共子, 越山雅文, 広瀬雅哉, 小笹宏, 樋口真司, 壺井伯彦, 藤澤大輔, 内山環, 石原健一, 池田幸広, 中村健治, 伴由布子, 岩朝徹, 森崎裕子, 森崎隆幸, 新生児 Marfan 症候群の 1 例. 滋賀県産科婦人科雑誌. 3: 23-25, 2011.
 - 3) Akutsu K, Kawamoto M, Sato N, Suzuki H, Yamamoto T, Tamura K, Ochi M, Mizuno K, and Tanaka K, Acute aortic dissection in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease presenting connective tissue disorders. J Nippon Med School 2012 (in press)
 - 4) Morisaki H, Yamanaka I, Iwai N, Miyamoto Y, Kokubo Y, Okamura T, Okayama A, and Morisaki T, CDH13 gene coding T-cadherin influences variations in plasma adiponectin levels in Japanese population. Hum Mutat. 33: 402-10, 2011.
 - 5) Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, Okamoto N, and Morisaki H, Prenatal complex congenital heart disease with Loews-Dietz syndrome. Cardiol Young. 21: 1-4, 2011.
 - 6) Tanaka H, Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, and Iba Y, Midterm outcome of valve-sparing aortic root replacement in inherited connective tissue disorders. Ann Thorac Surg. 92: 1646-1649; discussion 1649-1650, 2011.
 - 7) Watanabe K, Okada E, Kosaki K, Tsuji T, Ishii K, Nakamura M, Chiba K, Toyama Y, and Matsumoto M, Surgical treatment for scoliosis in patients with Shprintzen-Goldberg syndrome. J Pediatr Orthop. 31: 186-193, 2011.
 - 8) Toyama K, Morisaki H, Cheng J, Kawachi H, Shimizu F, Ikawa M, Okabe M, and Morisaki T, Proteinuria in AMPD2-deficient mice. Genes Cells. 2011.
 - 9) Takigawa M, Yoshimuta T, Akutsu K, Takeshita S, and Yokoyama N, Prevalence and Predictors of Coexistent Silent Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm Without Previous Symptomatic Cardiovascular Diseases. Angiology. 22: 22, 2011.
 - 10) Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, Tsuji T, Uno K, Suzuki T, Ito M, Sudo H, Minami S, Kotani T, Kono K, Yanagida H, Taneichi H, Takahashi A, Toyama Y, and Ikegawa S, Replication study of the association between adolescent idiopathic scoliosis and two estrogen receptor genes. J Orthop Res. 29: 834-837, 2011.
 - 11) Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N, Tsuji T, Uno K, Suzuki T, Ito M, Sudo H, Minami S, Kotani T, Kono K, Yanagida H, Taneichi H, Takahashi A, Toyama Y, and Ikegawa S, Lack of association between adolescent idiopathic scoliosis and previously reported single nucleotide polymorphisms in MATN1, MTNR1B, TPH1, and IGF1 in a Japanese population. J Orthop Res. 29: 1055-1058, 2011.
 - 12) Shiono Y, Watanabe K, Hosogane N, Tsuji T, Ishii K, Nakamura M, Toyama Y, Chiba K, and Matsumoto M, Sterility of Posterior Elements of the Spine in Posterior Correction Surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2: 2, 2011.
 - 13) Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, and

- Kosho T, Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. *Am J Med Genet A*. 155A: 1949-1958, 2011.
- 14) Omori H, Hatamochi A, Koike M, Sato Y, Kosho T, Kitakado Y, Oe T, Mukai T, Hari Y, Takahashi Y, and Takubo K, Sigmoid colon perforation induced by the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome: report of a case. *Surg Today*. 41: 733-736, 2011.
- 15) Ogawa N, Imai Y, Takahashi Y, Nawata K, Hara K, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Kohro T, Morita H, Taketani T, Morota T, Yamazaki T, Goto J, Tsuji S, Takamoto S, Nagai R, and Hirata Y, Evaluating Japanese patients with the marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. *Am J Cardiol*. 108: 1801-1807, 2011.
- 16) Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Yamada S, Sugahara K, and Matsumoto N, A response to: Loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (D4ST1/CHST14) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect, "dermatan sulfate-deficient Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome". Which name is appropriate, "Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome" or "Ehlers-Danlos syndrome"? *Hum Mutat*. 32: 1507-1509, 2011.
- 17) Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, and Inazawa J, Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet*. 56: 110-124, 2011.
- 18) Hatano M, Kinugawa K, Shiga T, Kato N, Endo M, Hisagi M, Nishimura T, Yao A, Hirata Y, Kyo S, Ono M, and Nagai R, Less frequent opening of the aortic valve and a continuous flow pump are risk factors for postoperative onset of aortic insufficiency in patients with a left ventricular assist device. *Circ J*. 75: 1147-1155, 2011.
- 19) Cui G, Watanabe K, Ishii K, Toyama Y, Chiba K, and Matsumoto M, Interpedicular graft using a titanium mesh cage in a patient with lumbar scoliosis associated with a congenital butterfly vertebra. *J Neurosurg Spine*. 14: 215-218, 2011.
- 20) Bahrudin U, Morikawa K, Takeuchi A, Kurata Y, Miake J, Mizuta E, Adachi K, Higaki K, Yamamoto Y, Shirayoshi Y, Yoshida A, Kato M, Yamamoto K, Nanba E, Morisaki H, Morisaki T, Matsuoka S, Ninomiya H, and Hisatome I, Impairment of Ubiquitin-Proteasome System by E334K cMyBPC Modifies Channel Proteins, Leading to Electrophysiological Dysfunction. *J Mol Biol*. 413: 857-878, 2011.
- 21) 坏宏一, 臨床兆候: 大動脈解離の診断. 最新医学. 66: 33-37, 2011.
- 22) 坏宏一, 大動脈疾患の緊急対応. ICUとCCU. 35: 187-190, 2011.
- <学会発表>
- 1) Morisaki H, Yoshida A, Ogino H, and

- Morisaki T. Distinct phenotypic differences between TGFBR1 and TGFBR2 gene mutation carriers in Loews-Dietz syndrome. in 61th ASHG (11th ICHG). 2011. Montreal
- 2) Iba Y, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Murashita T, and Domae K. Surgical outcome of aortic repair for the patients with Loews-Dietz syndrome. in The Houston Aortic Symposium: Frontiers in Cardiovascular Diseases. 2011. Houston.
 - 3) 森崎裕子. ロイス・ディーツ症候群. in 遺伝性結合織病市民公開セミナー in 大阪. 2011. 大阪.
 - 4) 森崎裕子. ロイス・ディーツ症候群. in 遺伝性結合織病市民公開セミナー in 東京. 2011. 東京.
 - 5) 伊庭裕. David 手術後遠隔期に発症した急性 A 型解離を契機に急速な残存大動脈拡大により大動脈全置換に至った Loews-Dietz 症候群の 1 例. in 第 52 回日本脈管学会総会. 2011. 岐阜.
 - 6) Morisaki T, Honda Y, Yoshida A, Fujii K, Kohno Y, and Morisaki H. New SLC2A10 mutations found in a Japanese patient with arterial tortuosity syndrome. in 12th International Congress of Human Genetics. 2011. Montreal.
 - 7) 森崎裕子. マルファン症候群を巡る最近の話題と結合織病外来の開設. in マルファンネットワーク・ジャパン総会. 2011. 東京.
 - 8) 小野晶子, 森崎裕子, 森崎隆幸. マルファン症候群類縁疾患遺伝子解析におけるスプライシング変異の検出. in 第 56 回日本人類遺伝学会. 2011. 千葉.
 - 9) 森崎裕子, 吉田晶子, 森崎隆幸. 稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制. in 第 35 回日本遺伝カウンセリング学会. 2011. 京都.
 - 10) 森崎裕子. 遺伝性疾患の診療と研究. in 第 17 回高知県難病セミナー. 2011. 高知.
 - 11) Akutsu K, Tanaka K, Koyama N, Tobaru T, Yoshino H, Nagao K, Sato N, Takayama M, and Committee TCnS. The Outcome of Aortic Disease was Associated with Time between Arrival Time to Patients and Arrival Time to Hospital. in 第 75 回日本循環器学会総会. 2011. 横浜.
 - 12) Akutsu K, Tanaka K, Koyama N, Tobaru T, Yoshino H, Nagao K, Sato N, Takayama M, and Committee TCnS. The Outcome of Aortic Disease was Associated with Time between Arrival Time to Patients and Arrival Time to Hospital. in 第 31 回東京 CCU 研究会. 2011. 東京.
 - 13) Aoyama N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Izumi Y, Hirata Y, Nagai R, and Isobe M. A Periodontal Pathogen Accelerates the Progression of Abdominal Aortic Aneurysm via Toll-Like Receptor-2 Signaling. in 84th American Heart Association Scientific Sessions 2011. Orland.
 - 14) Watanabe K, Matsumoto M, Uno K, Kawakami N, Tsuji T, Yanagida H, Ito M, Hirano T, Yamazaki K, Minami S, H HT, Imagama S, Takeshita K, and Yamamoto T. Outcomes of growing rod techniques in early onset scoliosis: multicenter study in Japan. in SRS 46th Annual Meeting & Course. 2011. Louisville.
 - 15) Watanabe K, Matsumoto M, Uno K, Kawakami N, Tsuji T, Yanagida H, Ito M, Hirano T, Yamazaki K, Minami S, H HT, Imagama S, Takeshita K, and Yamamoto T. Outcomes of growing rod techniques in early onset scoliosis: multicenter study in Japan. in 18th International Meeting on Advanced Spine Techniques. 2011. Copenhagen.
 - 16) Watanabe K, Hosogane N, Chiba K, Toyama Y, and Matsumoto M. Anterior

chest hump in adolescent idiopathic scoliosis- questionnaire evaluation. in SOSORT. 2011. Barcelona.

- 17) 藤田大司, 今井靖, 小川直美, 西村敬史, 加藤昌義, 嶋田正吾, 竹谷剛, 師田哲郎, 青木美穂子, 平田恭信, 永井良三. マルファン症候群専門外来からみた日本人マルファン症候群の臨床像. in 第 59 回日本心臓病学会. 2011. 神戸.
- 18) 渡辺航太, 細金直文, 辻崇, 石井賢, 中村雅也, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 乳幼児脊柱側弯症に対する growing rod 法の治療成績と問題点. in 第 40 回日本脊椎脊髄病学会. 2011.
- 19) 渡辺航太, 細金直文, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 乳幼児側弯症に対する growing rod 法施行例の 3 次元モデルを用いた胸郭形態の経時的評価. in 第 45 回日本側弯症学会. 2011. 久留米.
- 20) 渡辺航太, 細金直文, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 思春期特発性側弯症患者における前胸部隆起に関するアンケート調査. in 第 45 回日本側弯症学会. 2011. 久留米.
- 21) 渡辺航太, 細金直文, 戸山芳昭, 千葉一裕, 松本守雄. 重度脊柱変形の治療-先天性および症候性側弯症-. in 第 84 回日本整形外科学会学術総会. 2011. 横浜.
- 22) 青木美穂子, 今井靖, 藤田大司, 加藤昌義, 西村敬史, 小川直美, 竹谷剛, 師田哲郎, 鈴木淳一, 平田恭信, 永井良三. マルファン症候群における口腔所見の意義 歯周病は極めて高頻度. in 第 59 回日本心臓病学会. 2011. 神戸.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

遺伝性結合織病 市民公開セミナー in 東京

- エーラス・ダンロス症候群

マルファン症候群

ロイス・ディーツ症候群を

ご存知ですか? -

いま・これからを一緒に考えましょう

2011年11月20日(日) 13:00(開場12:30)-18:00

於: 日本医科大学講堂 (教育棟 2階) (東京都文京区千駄木1-1-5)

参加費無料 定員200名 (定員を超えた場合、事前申し込みの方が優先となります)

プログラム

13:00-14:30 講演(各研究班より概要・最近の知見など)

14:40-16:00 グループワーク(希望者のみご参加)

(結合織病をめぐる課題を明らかにするために、参加者同士の意見交換する機会を設けます
それぞれの課題に関してグループで話し合いますので、是非ご参加ください
グループは、血管・整形・遺伝・福祉・痛み・医療機関・病気・災害・その他を予定しています)

16:10-17:00 質疑応答・総合討論

17:00-18:00 懇親会(希望者のみご参加)

お申込み方法: メールかファックスにて、

①お名前 ②お電話番号 ③メールアドレス ④患者様かどうか ⑤ご同伴者の人数

⑥グループワークへの参加希望の有無 ⑦参加希望グループ(上記ご参照ください)

⑧懇親会への参加希望の有無 ⑨その他興味や関心をお持ちの事項

をご記載の上、下記までお申込みください。(本紙の裏面はファックス申込み用紙としてお使い下さい)

専用メールアドレス: ctd@nms.ac.jp

ファックス番号: 03-5814-6912

* いただいた個人情報は今回のセミナーにのみ使用いたします

* お申し込みいただいた方には、参加申し込み受領の連絡を差し上げます

主催(50音順): 厚生労働省難治性疾患克服事業研究班

エーラス・ダンロス症候群(血管型・新型)研究班【代表: 信州大学 古庄知己】

過剰運動<hypermobility>症候群研究班【代表: 日本医科大学 渡邊淳】

マルファン症候群研究班【代表: 東京大学 平田恭信】

ロイス・ディーツ症候群研究班【代表: 国立循環器病研究センター 森崎裕子】

後援(50音順):

日本エーラスダンロス症候群協会(友の会)

NPO法人 日本マルファン協会

マルファンネットワークジャパン



お問い合わせ先:
ウェブサイト:

03-5814-5790 (日本医科大学遺伝診療科)

<http://www.nms.ac.jp/hms/index2.html>

遺伝性結合織病 市民公開セミナー in大阪

- エーラス・ダンロス症候群

マルファン症候群

ロイス・ディーツ症候群を

ご存知ですか? -

『いま・これから』を
一緒に考えましょう

2011年 **12月10日(土)** 13:00(開場12:30)～18:00
於:大阪府医師協同組合 大ホール

(本部8階,大阪市中央区上本町西3丁目1番5号
地下鉄谷町六丁目駅③番出口より徒歩5分)

参加費無料：定員180名

(定員を超えた場合、事前申し込みの方が優先となります)



プログラム

● 市民公開セミナー 13:00～17:00

セミナー前半は講演会、後半は自由参加のグループワークとなります

◇ 講演(厚生労働省難治性疾患克服事業研究班より
概要・最近の知見など)

1. エーラスダンロス症候群(血管型・新型)研究班/ 代表 信州大学 古庄知己
2. 過剰運動<hypermobility>症候群 研究班/ 代表 日本医科大学 渡邊 淳
3. マルファン症候群 研究班/ 代表 東京大学 平田恭信
4. ロイス・ディーツ症候群 研究班/ 代表 国立循環器病研究センター 森崎裕子

◇ グループワーク(血管・整形・遺伝・福祉・痛み・医療機関・病気・災害・その他)

結合織病をめぐる課題を明らかにする為さまざまな立場から、小グループで自由に意見交換

◇ 質疑応答・総合討論

● 懇親会 17:00～18:00(無料・参加自由)

主 催： NPO法人日本マルファン協会

後 援： 日本エーラスダンロス症候群協会(友の会)

(50音順) マルファンネットワークジャパン

お問い合わせ先： NPO法人日本マルファン協会TEL：050-5532-6503(平日13:00～17:00)

ウェブサイト：<http://www.marfan.jp/>

独立行政法人福祉医療機構 社会福祉振興助成事業

遺伝性結合織病 市民公開セミナー

2011.11.20 東京
12.10 大阪

1

ロイス・ディーツ症候群 Loeys-Dietz syndrome (LDS)

国立循環器病研究センター
臨床遺伝科・結合織病外来
研究所 分子生物学部

森崎裕子

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

LDSってどんな病気?

2

- ◆ **ロイス・ディーツ症候群 (LDS)**
2005年に命名された新しい病気、2型マルファン症候群を含む
- ◆ **体型や骨格に特徴があります。**
 - ◆ 側弯・内反足・漏斗胸・鳩胸・頭蓋骨癒合・細長い手足 他
- ◆ **血管、特に動脈に症状が出ます。**
 - ◆ 大動脈瘤/解離・その他の動脈瘤・動脈蛇行・心奇形 他
- ◆ **遺伝子の変化による結合組織の病気です。**
 - ◆ 常染色体優性遺伝 (TGFBR1/TGFBR2)

以前の診断名

- マルファン症候群 (MFS)
- 血管型エーラス・ダンロス症候群 (VEDS)
- シュプリンツェン・ゴールドバーグ症候群 (SGS)
- 家族性胸部大動脈瘤/解離 (FTAAD)

Hiroko Morisaki

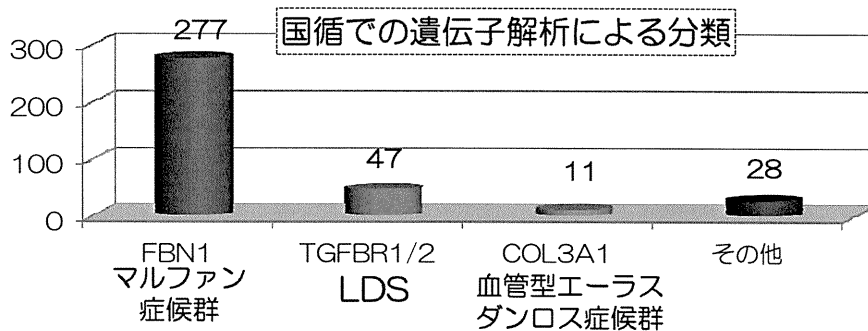
National Cerebral and Cardiovascular Center 88

どれくらい患者がいるの？

3

◆ 頻度

- ◆ マルファン症候群より少ないと思われるが、診断されていない患者も多い。
- ◆ マルファン症候群（1/5千～1万人）の5～17%？
→ 1/数万人（3万～20万人）



Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center

マルファン症候群とどう違うの？

4

1. 特徴的な症状がある。(?)

「口蓋裂・二分口蓋垂」「眼間解離」「動脈蛇行」

- ◆ 先天性心奇形や頭蓋骨の症状を伴うこともある
- ◆ 体型・顔貌も個人差が大きい。身長も高くないことが多い
→ 「見た目ではわからない。」
- ◆ アレルギーや胃腸症状を伴うこともある

2. 動脈系の症状は、マルファン症候群より早期に現れることが多い。

- ◆ 中小動脈にも注意してフォロー
- ◆ 子供のころから定期的に検査し、必要に応じて早めに治療

3. 水晶体脱臼は認めない。

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center