

## G. 研究発表

2011

### 1. 論文発表

1. Takigawa M, Yoshimuta T, **Akutsu K**, Takeshita S, Yokoyama N. Prevalence and Predictors of Coexistent Silent Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm Without Previous Symptomatic Cardiovascular Diseases. *Angiology*. 2011 Sep 22. [Epub ahead of print]
2. Narita K, **Akutsu K**, Yamamoto T, Sato N, Murata S, Mizuno K, Tanaka K. Simultaneous Fenestration with Stent Implantation for Acute Limb Ischemia due to Type B Acute Aortic Dissection Complicated with Both Static and Dynamic Obstructions. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011 Oct 28. [Epub ahead of print]
3. **Akutsu K**, Kawamoto M, Sato N, Yamamoto T, Tamura K, Mizuno K, Tanaka K. Acute aortic dissection with cystic medial necrosis of unknown etiology. *J Nippon Med School* 2012; 79(2): 159-162.
1. **坏宏一** 超急性期の診断と治療戦略：急性大動脈解離、特集：大動脈疾患の緊急対応 *ICUとCCU* 35(3), 187-190, 2011
2. 井門浩美、**坏宏一**、久保田義則、中本富士子、水田理香、増田喜一、横山直之、松尾汎、竹下聡 国立循環器病センターにおける血管検査の現状とバスキュラーラボ再構築への問題点 *脈管学* 51(2), 183-189,

3. **坏宏一** 臨床兆候：大動脈解離の診断、特集：大動脈疾患の最新知識 *最新医学* 66(7), 33-37, 2011

### 2. 学会発表

関連した発表なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 23 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：

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

分担研究者 平田 恭信

東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発講座・循環器内科 特任准教授

研究協力者 今井靖

東京大学大学院医学系研究科 循環器内科 特任講師

**研究要旨：**東京大学医学部附属病院では6年前からマルファン症候群および類縁疾患を対象とする専門外来を開設し約450例の症例につきフォローを行ってきた。マルファン症候群に対する遺伝子解析としてマイクロアレイ法による高速シーケンスを導入し、また類縁疾患についても TGFBR1/2 などの遺伝子解析を実施してきた。また心臓血管表現型の増悪要因の一つとして歯周病に着目し、その頻度・起因菌について検討を行った。このようなアプローチにより日本人に適したマルファン症候群・類縁疾患の実像および管理方針が近い将来、構築されるものと期待される。

## A. 研究目的

マルファン症候群および類縁疾患は大動脈解離、大動脈瘤といった心血管系表現型が予後を大きく左右する。一方、整形外科的特徴等、診療科を超えた包括的診療体制が患者の予後、QOLの維持に極めて重要である。本研究ではマルファン症候群および類縁疾患を対象としたマルファン専門外来を東大病院に設置し、その外来におけるマルファン症候群・類縁疾患の日本人における臨床像を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

毎週木曜日に循環器内科、小児科、心臓外科、整形外科、眼科を主体とし、放射線科、産婦人科、呼吸器外科、臨床ゲノム情報部の協力を得て、マルファン症候群・類縁疾患を対象とする専門外来を創設、約6年間に延べ約450例につき外来・入院診療を行ったが、そのフォロー症例を対象に日本人マルファン症候群・類縁疾患について遺伝子解析を含めた疫学調査を実施した。

## C. 研究結果

受診症例の大半はマルファン症候群を疑

われて受診した症例であった。マルファン症候群と Ghent 基準に従って診断された症例について microarray を用いた FBN1 遺伝子変異検索を実施したところ、約 7 割の症例で FBN1 遺伝子変異が検出され、さらに他の遺伝子解析手法 (MPLA, 直接シーケンス法など) によりマイクロアレイ法では検出が難しい deletion, insertion 変異について検索を加えると約 8 割の症例において FBN1 遺伝子変異が認められた。FBN1 変異が認められない症例のうち、血管表現型が明確な症例については TGFBR1/2 について検索を追加したところ、TGFBR2 に欠失変異 1 例が検出され、現在、臨床像との関連性について検討を加えている。

マルファン症候群およびその類縁疾患は整形外科的特徴として小顎症や歯列異常などが存在することを背景に歯周病の頻度が高いと推定される。また今日歯周病菌が心臓血管合併症の発症頻度に関連するとする報告が散見されることから、歯周病の頻度および歯周病菌の種類との関連性について検討を行った。マルファン症候群および類縁疾患において歯周病は高頻度であり 20-30 歳代であっても約 8 割で中等度以上の歯周病に罹患しており、このことは感染性心内膜炎の予防の観点、および各種心臓血管合併症予防の観点からも歯科的衛生指導の介入の余地があることが示唆された。

またマルファン症候群およびマルファン類縁疾患において妊娠、挙児希望でコンサルテーションを受ける機会が少ない。これら疾患において周産期に大動脈解離など心臓血管合併症を来す事例を少なからず経験しており、妊娠、出産に関するマネージメントについても臨床現

場の実績に基づき管理指針が提唱されるべきと考える。

#### D. 考察

マルファン症候群・類縁疾患を対象とした専門外来は日本国内においても稀な存在であり、そこから得られる臨床成績は日本人における臨床像および管理体制を考える上で有用な情報を提供するものと考えられる。

#### E. 結論

マルファン症候群・類縁疾患専門外来から得られた臨床像を把握することにより、日本人に適した診断・治療が今後可能になると考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・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, Hirata Y Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene. Am J Cardiol 2011;108: 1801-1807

・ Sakamoto A, Saito K, Imai Y, Takahashi M, Hosoya Y, Takeda N, Hirano K, Koike K, Enomoto Y, Kume H, Honma Y, Maeda D, Yamada H, Fukayama M, Hirata Y, Nagai R, Ishizaka N. Chronic

periaortic, retroperitoneal and mediastinal fibrosis – retrospective analysis of 11 case histories. J Cardiol 2012;59:139-46.

・青木美穂子、今井靖、藤田大司、加藤昌義、西村敬史、小川直美、鈴木淳一、平田恭信、永井良三：マルファン症候群では歯周病が極めて高頻度に認められる 呼吸と循環 2011;59:939-942.

・藤田大司、今井靖、平田恭信：Marfan症候群と関連疾患 最新医学 2011;66:1655-1663.

・今井靖、藤田大司、平田恭信：僧帽弁閉鎖不全を呈する妊婦への対応 Medicina 2011;48:2011-2019.

## 2. 学会発表

・今井靖、平田恭信：日本人におけるマルファン症候群の臨床像・マルファン外来の経験から 北大阪先天性心疾患フォーラム 2011/5/14 大阪

・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 第59回日本心臓病学会学術集会 2011/9/23-25 神戸

・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 第59回日本心臓病学会学術集会 2011/9/23-25 神戸

・Fujita D, Imai Y, Hirata Y. Phenotype and genotype correlations in Japanese

Marfan population. 第76回日本循環器学会学術集会 2012/3/16-18 福岡

・Suzuki J, Imai Y, Aoki M, Tada Y, Aoyama , Izumi Y, Isobe M, Nagai R, Hirata Y. A high incidence of specific periodontal pathogen infection may increase cardiovascular complication in patients with Marfan Syndrome. 第76回日本循環器学会学術集会 2012/3/16-18 福岡

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2 実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

平成 23 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、昨年に引き続き臨床経過を検討した。症例 1 は 4 歳男児、1 歳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。ロサルタンの増量により 2011 年以降、バルサルバ洞の拡大進行は抑制傾向にあり、体格の成長にも関わらずバルサルバ洞の径はここ 1 年間拡大をみていない。症例 2 は 9 歳女児、幼児期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たため 4 歳よりロサルタンの内服が開始された。6 歳時の遺伝子検査で LD 症候群が診断された。現在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 症候群は TGFBR1 および TGFBR2 の遺伝子異常に基づく常染色体性優性遺伝疾患である。マルファン症候群と共通の多くの所見（長い顔、眼瞼裂の下方への傾斜、高口蓋、頬骨低形成、小顎症、下顎後退症、胸郭変形、側彎症、クモ状指、関節の弛緩、硬膜拡張、大動脈瘤と解離）を伴うが、いくつかはより軽度（クモ状肢）もしくは欠如（水晶体脱臼）

している。マルファン症候群には見られない特徴的な所見として、眼角解離、幅広もしくは二分口蓋垂、口蓋裂、学習障害、水頭症、Chiari I 型奇形、青色強膜、外斜視、頭蓋早期癒合、内転尖足、柔らかくピロード状で透過性の皮膚、あざができやすいこと、全身性の動脈捻転と動脈瘤、大動脈全体の解離などがある。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。大動脈瘤の臨床経過は、小児期に解離や破裂をきたすことが多いとされている。我々は、乳児期およ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小児例を経過観察しているため、その臨床像を報告する。

## 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 :

4歳7ヶ月男児。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)。それ以降はバルサルバ洞の拡大は進行はなく、4歳時に35.0mm、4歳6ヶ月時には35.8mmと最近1年間変化を見ない。また大動脈弁閉鎖不全の進行も見られない。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

(108%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 :

9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LD症候群が疑われ遺伝子診断が実施されて確定診断された。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。その後心房中隔欠損孔の外科的閉鎖術が他院で実施され、拡大したバルサルバ洞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

平成 23 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：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小児例を中心にロイス・ディーツ症候群（LDS）患者の収集を行い、5 家族 6 例を見出し、うち 4 家族 5 例の最新の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を行うことが勧められる。ロサルタンの有効性を支持する経過は得られなかった。今後は、併用療法、生活管理、投与量などを含めた包括的な検討を重ね、有効な投与方法を探る必要がある。

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（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小児例を中心に LDS 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家系5例を見出した。このうち、フォローが継続している3家系4例の最新の臨床情報をまとめた。

#### 症例1 (家族1)

17歳5か月男児。TGFBR2変異。

【近況】15歳4か月時、上行大動脈拡張に対するDavid手術を施行した。経過順調で現在、テノーミン25mg 1x、ニューロタン50mg 1x内服中である。同時に漏斗胸手術(Nuss法)を施行し、経過順調で17歳5か月時にバー除去手術を施行した。側彎は進行しており(C6-T4 40度、T4-T10 58度、T10-13 38度、T13-L3 54度)、手術を予定している。眼科(両網膜剥離後、左増殖性硝子体網膜症後)的には、左は網膜の復位得られず、視力は手動弁であるが、右は網膜の復位が見られ、視力は0.9(矯正で1.2)である。全身性のアトピー性皮膚炎のため、ステロイド剤外用を行っている。両扁平足に対して足底装具を装着している。養護学校高等部2年生(寄宿生)、自宅から地元中学校に通学していた時は、引きこもりがちであったが、現在は集団生活に慣れ、職場体験実習などを経験し、将来の就労・自立に備えている。身長165.9cm(-0.6SD)、体重51.8kg(-1.0SD)である。

#### 症例2 (家族2)

7歳2か月男児。TGFBR2変異。

【近況】動悸、顔色不良、冷や汗をかくエピソードがあり、精査中である。上行大動脈拡張が進行しており(Valsalva洞径は収

縮期で36.9mm、拡張期で34.7mm)、ニューロタン37.5mg 2x内服中である。眼科(右小眼球、両家族性滲出性硝子体網膜症)的には、右眼は白内障、前眼部癒着あり、盲の状態、左眼は外側部の網膜色調不良であるが網膜剥離なく、視力が残っている。骨格異常(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)に対して、手足の装具を作成し、身体障害者手帳2種2級を申請した。アトピー性皮膚炎は乾燥シーズンには悪化し、浸出液が出てくる。盲学校に通学中、算数は得意であるが、国語は苦手である。身長124.5cm(+1.0SD)、体重22.050kg(-0.3SD)、頭囲51.5cm(-0.3SD)である。

#### 症例3 (家族3)

1歳1か月。TGFBR2を切断点とする均衡型相互転座。

【近況】心臓血管合併症(大動脈拡張および蛇行、肺動脈拡張、肺動脈弁閉鎖不全)に対しては、8か月時の心エコー上、Valsalva洞径17-18mmであり、ニューロタン9mg 2x内服中である。眼科的には、左眼瞼下垂に関連した左眼の弱視があり、アイパッチを行っている。形成外科では、両手屈指症に対するシーネ矯正、両足屈趾症に対するテーピング、臍ヘルニアに対する圧迫を行っている。二分口蓋垂に関連して鼻咽腔閉鎖不全を呈する可能性があり、今後精査の予定である。身長79.8cm(+1.3SD)、体重10.5kg(+0.9SD)、頭囲48.0cm(+1.1SD)である。

TGFBR1およびTGFBR2遺伝子内変異は検出されなかったが、TGFBR2遺伝子近傍に切断点を持つ均衡型相互転座が検出された。TGFBR2遺伝子を含むBACクローン

による FISH 解析においてシグナルの分離が確認され、切断点が *TGFBR2* 遺伝子に位置することが証明された。以上から、本児は LDS と確定診断した。

なお、Marfan 症候群様症状（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、頸椎癒合、頭頸部 MRI で椎骨動脈蛇行）を有する母親には、本児に見られた均衡型相互転座は認められず、LDS ではないと判断している。

#### 症例 4（家族 4）

13 歳女兒。 *TGFBR1* 変異。

【経過】40 週 4 日、体重 3758g、身長 52cm、頭囲 36.0cm で出生した。独歩発語ともに 1 歳であり、発達遅滞はなかった。出生時より漏斗胸あり、形成外科で定期検診が行われてきた。10 か月時、外斜視に気付かれ、5-6 歳時に手術が行われた。その後、強度近視で眼鏡装用となった。水晶体脱臼はないと言われている。循環器科の定期検診が行われており、僧帽弁逸脱を指摘されていたが、最近の心エコーで上行大動脈拡張を指摘された（Valsalva 洞径 32.4mm）。

【身体所見】身長 147.1cm (-1.4SD)、体重 25.6kg (-2.6SD)、頭囲 50.5cm (-2.4SD) とやせ型。丸顔、高口蓋は軽度、歯の混み合い、小顎。重度の漏斗胸あり。側彎症が進行。細長い手指。肘関節伸展制限。外反扁平足。皮膚は薄く、肘窩に湿疹。

【近況】マルファン症候群疑いであったが、確定しえず治療的介入がなされていなかったが、遺伝子診断がつき、上行大動脈拡張に対する内科的治療が検討されることになった。眼科的には強度近視。形成外科では漏斗胸の手術をしてもいい時期とされている。整形外科では定期検診が行われている。普通中学校に通学中である。

#### 症例 5（家族 4）

46 歳。症例 4 の母親。 *TGFBR1* 変異。

【経過】強度近視で眼鏡装用している。症例 4 を妊娠中、大動脈瘤を指摘された。腎動脈分岐部より下の腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術、上行一弓部大動脈瘤に対する人工血管置換術その後ステント拡張術が行われた。その際 Valsalva 洞径 40mm と上行大動脈拡張があったと言われている。大動脈の病理検査にて「大動脈炎症候群」との診断が下された。現在、循環器内科、心臓血管外科で経過観察中である。症例 4 に見られる顔貌上の特徴はない。

#### D. 考察

長野県の主な小児高度医療機関において LDS 症例を 5 家族 6 例見出し、うち 4 家族 5 例において詳細な臨床情報を収集しえた。

これまでの調査から、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る。

- 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。また、小児整形外科または形成外科から、側彎や漏斗胸などの骨格症状を有し、「マルファン症候群の疑い」としてフォローしている症例に対する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する。
- 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。

今回収集したなかで症例 1-3 は、いずれも①のカテゴリーに属し、出生時より LDS の診断を強く疑うことのできる「典型例」であった。症例 4 は、①のカテゴリーのなかでも、「マルファン症候群疑い」としてフォローされてきた「非典型例」といえる。さらにその母親は、身体徴候が軽微で、大動脈病変を主としており、今回の遺伝子診断までは病理所見から「大動脈炎症候群」と診断されていた。同じ変異を有する同一家族内症例においても、症状の幅が大きいことが示唆された。

遺伝子解析により、症例 1 および 2 では *TGFBR2* 遺伝子変異が、症例 4 および 5 では *TGFBR1* 遺伝子変異が検出された。症例 3 では *TGFBR1* および *TGFBR2* 遺伝子内変異は検出されなかったが、児に *TGFBR2* 遺伝子を含む BAC クローン内に切断点を持つ均衡型相互転座が検出され、染色体構造異常が同遺伝子を切断することで、その機能を阻害していると結論付けられた。LDS においては直接シーケンスで検出する遺伝子内変異がほとんど (>95%) であり、欠失または染色体構造異常に伴う切断に基づく症例はきわめてまれであり、貴重に症例といえる。特に、小児期発症の典型例においては、分子遺伝学的解析の前に染色体検査は不可欠であると考えられた。

治療・管理上、症例 1 ではβ遮断薬とロサルタンを、症例 2 および 3 ではロサルタン単剤が投与された。現時点では、大動脈拡張に有効であるとの根拠は示せていない。β遮断薬との併用、運動制限などの生活管理の徹底、またロサルタンの至適投与量の設定など、投与方法の検証が必須である。

## E. 結論

長野県において見出された LDS の 5 家族 6 例のうち、4 家族（小児例 4 例、一人の親 1 例）の臨床像を分析した。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り、分子遺伝学的解析の前に染色体検査を行うことが勧められる。ロサルタンの有効性を支持する経過は得られなかった。今後は、併用療法、生活管理、投与量などを含めた包括的な検討を重ね、有効な投与方法を探る必要がある。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Omori H, Hatamochi A, Koike M, Sato Y, **Kosho T**, Kitakado Y, Oe T, Mukai T, Hari Y, Takahashi Y, Takubo K. Sigmoid colon perforation induced by the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome: report of a case. *Surg Today*. 2011 May;41(5):733-6.

Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, **Kosho T** (equal contribution, corresponding author). 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 Part A*. 2011 Aug;155A(8):1949-58.

Wakabayashi Y, Yamazaki K, Narumi Y, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, Fukushima Y, Matsubara Y, Aoki Y, **Kosho T** (corresponding author). Implantable Cardioverter Defibrillator for Progressive Hypertrophic Cardiomyopathy in a Patient with LEOPARD Syndrome and a Novel *PTPN11* Mutation Gln510His. *Am J Med Genet Part A*. 2011 Oct;155A(10):2529-33.

**Kosho T**(corresponding author), Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Yamada S, Sugahara K, 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*. 2011 Dec;32(12):1507-9.

Saitsu H, Igarashi N, Kato M, Okada I, **Kosho T**, Shimokawa O, Sasaki Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Hayasaka K, Matsumoto N. De novo 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of MEF2C in a patient with severe intellectual disability and early-onset epileptic encephalopathy. *Am J Med*

*Genet A*. 2011 Nov;155A(11):2879-84.

Narumi Y, Shiohara M, Wakui K, Hama A, Kojima S, Yoshikawa K, Amano Y, **Kosho T**, Fukushima Y. Myelodysplastic syndrome in a child with 15q24 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Feb;158A(2):412-6.

**古庄知己**. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見と疾患概念の確立. *信州医学雑誌* 59(5) : 305-319, 2011.

**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* 70 巻 4 号 : 329-337, 2011 (4 月)

**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」* (編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), *メディカルドゥー* (大阪), 70-71, 2011. 7 月.

**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」* (編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), *メディカルドゥー* (大阪), 162-163, 2011. 7 月.

**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」* (編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), *メディカルドゥー* (大阪),

204-205, 2011. 7月.

古庄知己. 遺伝カウンセリング. 周産期医学必修知識第7版, 『周産期医学』編集委員会編, 41巻増刊号, 971-972, 2011.

古庄知己. 18トリソミー症候群. 今日の小児治療指針15版(総編集:大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅), 医学書院(東京), 180-181, 2012(2月)

古庄知己. Ehlers-Danlos症候群. 今日の小児治療指針15版(総編集:大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅), 医学書院(東京), 186, 2012(2月)

## 2. 学会発表

古庄知己<sup>1)</sup>、三宅紀子<sup>2)</sup>、水本秀二<sup>3)</sup>、籀持淳<sup>4)</sup>、高橋淳<sup>5)</sup>、鳴海洋子<sup>1)</sup>、福嶋義光<sup>1)</sup>、菅原一幸<sup>3)</sup>、松本直通<sup>2)</sup>. 1)信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 2)横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 3)北海道大学大学院先端生命科学研究院・生命科学院・生命情報分子科学コース・細胞膜分子科学分野プロテオグリカニングナリング医療応用研究室 4)獨協医科大学皮膚科 5)信州大学医学部運動機能学講座. デルマタン4-O硫酸基転移酵素欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群. 第3回日本小児科学会長野地方会(平成23年6月5日 於 長野県佐久勤労者福祉センター, 佐久)

古庄知己、鳴海洋子、関島良樹、福嶋義光、水内麻子、山下浩美、玉井真理子、櫻井晃洋(信州大学医学部附属病院遺伝子診療部)、渡邊淳(日本医科大学付属病院 遺伝診療科・ゲノム先端医療部).

下肢の痙性で発症、広汎性発達障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関節型エーラスダンロス症候群. 第35回日本遺伝カウンセリング学会(遺伝医学合同学術集会)(平成23年6月16-19 於 京都大学、京都)

古庄知己<sup>1)</sup>、鳴海洋子<sup>1)</sup>、三宅紀子<sup>2)</sup>、関島良樹<sup>1)</sup>、渡邊淳<sup>3)</sup>、松本直通<sup>2)</sup>、福嶋義光<sup>1)</sup>. 1)信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部、2)横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学、3)日本医科大学付属病院 遺伝診療科・ゲノム先端医療部. 下肢の痙性で発症、発達障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関節型エーラスダンロス症候群. 第34回日本小児遺伝学会学術集会(平成23年8月11日 於 パシフィコ横浜、横浜)

古庄知己<sup>1)</sup>水内麻子<sup>1)</sup>鳴海洋子<sup>1)</sup>玉井真理子<sup>1)</sup>山下浩美<sup>1)</sup>涌井敬子<sup>1)</sup>高津亜希子<sup>2)</sup>田中恭子<sup>2)</sup>菊地範彦<sup>2)</sup>大平哲史<sup>2)</sup>岡賢二<sup>2)</sup>塩沢丹里<sup>2)</sup>金井誠<sup>3)</sup>福嶋義光<sup>1)</sup>. 1)信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, 2)産科婦人科学, 3)保健学科小児・母性看護学. 出生前遺伝カウンセリングを起点とする遺伝性疾患のフォローアップ. 第13回遺伝性疾患に関する甲信越・北陸出生前診断研究会(平成23年10月1日 於 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部、松本)

古庄知己<sup>1,2)</sup>、鳴海洋子<sup>1,2)</sup>、関島良樹<sup>1)</sup>、坂本明之<sup>3)</sup>、成田信代<sup>4)</sup>、高橋淳<sup>4)</sup>、加藤博之<sup>4)</sup>、渡邊淳<sup>5-7)</sup>、三宅紀子<sup>8)</sup>、松本直通<sup>8)</sup>、福嶋義光<sup>1,2)</sup>. 1)信州大学 医学部附属病院 遺伝子診療部 2)信州大学 医学部 遺伝医学・予防医学講座 3)信州大学 医学部 麻酔蘇生学講座 4)信州大学 医学部 運動機能

学講座 5) 日本医科大学付属病院 遺伝診療科・ゲノム先端医療部 6) 日本医科大学 生化学・分子生物学 7) 日本医科大学 大学院医学研究科 分子遺伝医学専攻 8) 横浜市立大学 大学院医学研究科 遺伝学. 下肢の痙性、発達障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症関節型エーラスダンロス症候群. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (平成 23 年 11 月 9 日～12 日 於 幕張メッセ、千葉)

招待講演「エーラスダンロス症候群研究班」  
古庄知己 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 於 日本医科大学教育棟, 東京)

招待講演「エーラスダンロス症候群研究班」  
古庄知己 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 於 大阪府医師協同組合大ホール, 大阪)

招待講演「ジストロフィン異常症児および家族への早期介入の試み」古庄知己.  
第 17 回信州遺伝子診療研究会 (平成 24 年 1 月 20 日 於 信州大学医学部 第 1 臨床講堂, 松本)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 23 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)  
研究分担報告書

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:

家系内に複数の若年死亡例を有する  
Loeys-Dietz 症候群女児の臨床像と遺伝カウンセリング

研究分担者 水野誠司

愛知県心身障害者コロニー中央病院 臨床第一部長

### 研究要旨

Loeys Dietz 症候群は脳動脈、胸部腹部動脈の動脈瘤、解離等の血管系の特徴と骨格系の特徴とする先天異常症候群の一つである。本症がまだ十分に臨床医に知られていないために小児期の診断例は多くない。特に小児期に血管病変を発症する例では、特徴的所見(眼間解離、二分口蓋垂・口蓋裂、頭蓋骨早期癒合症、細い手指)を呈する例が多いとされる。

今回我々が経験した小児例について、その遺伝歴周産期歴、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。いずれも臨床診断が可能な特徴的な身体所見を有しており、学童期にすでに治療が必要な程度の大動脈の拡張や弁拡大及び弁逆流と頸動脈の蛇行を認めた。本症の小児期の臨床像は 4 歳で膝関節脱臼の手術 13 歳で側弯の手術を受けており、指趾の変形と合わせて整形外科的な特徴で診断が可能な症例であると思われた。本人に対して行った遺伝カウンセリングについても報告する。

### 共同研究者

森崎裕子 (国立循環器病研究センター)

森崎隆幸 (国立循環器病研究センター)

心血管症状を伴うために早期診断が重要である。しかし本症がまだ十分に臨床医に知られていないために診断例は多くない。特に小児期に発症する例では、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)を呈する例が多いとされる一方で、まだその早期診断は必ずしも容易ではない。

### A. 研究目的

Loeys Dietz 症候群は脳動脈、胸部動脈、腹部動脈の動脈瘤・解離等の血管系の病変と骨格系の特徴とする先天異常症候群の一つであり、若年発症の大動脈解離などの重症の

本症候群の小児例について症例を概容を報告し、今後の小児の臨床像の解明及び早期の診断に資することを目的とする。

## B. 研究方法

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児内科及び共同研究者が勤務する病院を受診した新規 Loeys Dietz 症候群の小児例について、その遺伝歴周産期歴、成長発達の経過、身体的特徴、治療経過、精神発達について分析した。

### (倫理面への配慮)

患者は未成年であるため、研究への参加としての情報の収集に際しては代理人である両親に対して説明を行い同意を得た上で、個人情報保護の観点から患者氏名が特定されることのないように留意した。

## C. 研究結果

症例；14歳女児。

### 【周産期歴】

在胎38週、出生体重2738g、身長49cm、頭囲34cm。骨盤位のために帝王切開で出生。妊娠経過中に特記すべき事項無し。

### 【遺伝歴】

母親が本児出産後1週後に解離性大動脈瘤破裂にて死亡。母方叔父は19歳で突然死、祖母が30歳代で突然死しているが詳細は不明である。

### 【出生後から現在までの経過】

出生時に内反足、両膝関節脱臼、両股関節脱臼があり日齢2から整形外科的治療を開始された。新生児期からValsalva洞の拡張を認めているが構造的奇形は無い。生後11か月に鼠径ヘルニアの根治術を受ける。幼児期にはすでに大動脈の蛇行が見られていた。4歳で膝関節脱臼の手術を受ける。学童期に入り側弯の進行が著しくなり13歳で脊椎固定手術を受ける。マルファン症候群との診断のもと定期的な診療を受けていたが、

眼合併症は軽度の屈折異常以外には認められなかった。

MRアンギオグラフィーで動脈蛇行は胸部および腹部下行大動脈、左総頸動脈、両側内頸動脈にみられた。上行大動脈、腎動脈、SMAの拡大も認められる。6歳からインデラルとレニベースを投与していたが、10歳からニューロタンとテノーミンに変更。投薬量は0.4mg/kg/dからはじめ現在は50mg1錠/d(1.2mg/kg/d)。

14歳時に主治医に勧められ当院受診。身体所見からLoeys Dietz症候群と診断し、国立循環器病研究センターでの遺伝子解析で*TGFBR2* p.Arg460Leu (c.1378G>T; ex5)の変異を同定した。現在中学生であり、特に知的発達の問題は無い。

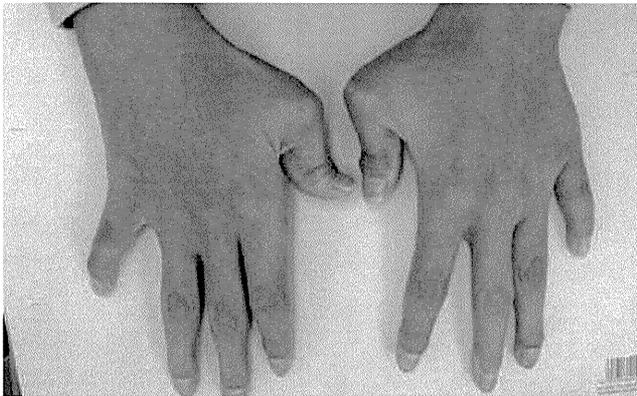
### 【Dysmorphic 身体 所見】

14歳時点での身長160cm(+1.0SD)、体重(-1.0SD)、頭囲53cm(-0.2SD)。指尖間長167cm。眼間開離、やや凹んだ眼窩。目立つ額。第1、2趾間の開離と著しく短い第5指と母指を認める(図1, 2)色黒な皮膚で眉間部に皮下の血管が透ける。

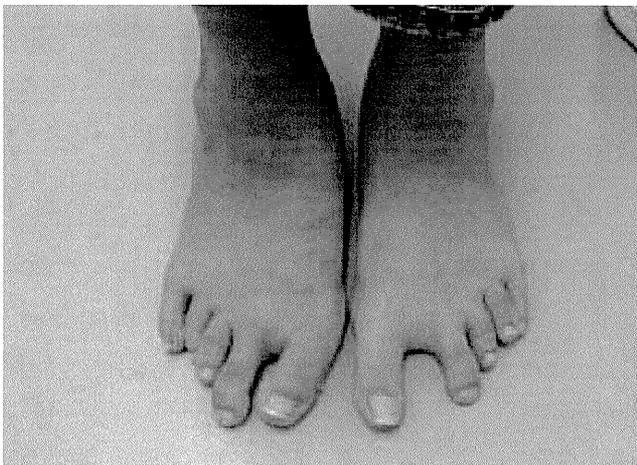
### 【遺伝カウンセリング】

中学生である本人に対して、最初に髪の毛の色や目の色の違いやお酒が強い人と弱い人の違いなど個人個人の体質の違いは遺伝子の働きの違いであること、その遺伝子は染色体を構成するDNAの特定の領域であり、身体を構成するタンパクを作る情報が書き込まれていることなど、染色体、DNA、遺伝子についてパンフレットを用いてその概念をまず理解してもらおう。一塩基の変異でもお酒が飲めなくなったり、目の色が変わるように1塩基の変異で結合織という細胞の構造の支持に関わる体質が変わり、結果として全身の血管系や骨、関節に違う体質をもたらすことを説明した。このような一塩基変異は誰にでも起こりうること、細胞が分裂する際に何十

もの一塩基変異が生じていることを説明。そうして生じた変異は世代を越えて伝わることを説明。片方のアレルの変異で症状を有する体質を常染色体優性遺伝形式ということの説明した。変異が同定されて疾患名が明らかになることで、同じ体質を持つ他の人の情報が参考になること、同じ体質を持つ人と知り合いになれること、今後の治療方針が明確になることを伝え、変異が同定されたことは本人にとって意義のあることであることを説明した。今後も定期的に医師と認定遺伝カウンセラーが面談して疾患の理解と受容をフォローする予定である。



(図1) 13歳 短い母指、第5指を認める。



(図2) 13歳 Sandal Gap(第1,2趾の離開)を認める

## D. 考察

症例は家系内に3名の若年死亡をもつ14歳女兒であり、母は患児の出生後1週間で大動脈解離にて死亡している。乳児期からLDSの特徴を呈していたが、当時はLDSの概念はなくマルファン症候群と診断されていた。今回本症例が診断に至ったのは本研究班が2年前に行った愛知県内の小児循環器施設へのアンケートによる。本症例は手足の指趾の特徴を有し整形外科的合併症を伴うことから、Loeys-Dietz症候群の知識があれば診断は容易であると考えられる。小児科医及び整形外科医に対する啓発も重要であると考えられる。

本症のように新生児期に高口蓋や筋骨格系異常を認め、後にLDSと診断された症例では早期に進行性の大動脈拡張を認めたとの報告があり[Yetman et al. 2007]今後も積極的な介入が必要であると考えられる。

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。

## E. 結論

Loeys Dietz症候群の小児例を経験し、その臨床像、治療経過について報告した。身体所見は特徴的であり小児循環器科及び小児整形外科に通院中であるがLDSとの臨床診断はなされておらず、小児科医、整形外科医の本症に対する理解が望まれる。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Naiki M, Mizuno S, Yamada K, Yamada Y, Kimura R, Oshiro M, Okamoto N, Makita Y, Seishima M, Wakamatsu N.

MBTPS2 mutation causes BRESEK/BRESHECK syndrome

Am J Med Genet A. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]

2) Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Kawame H, Inazawa J, Ohura T, Arai H, Nabatame S, Kikuchi K, Kuroki Y, Miura M, Tanaka T, Ohtake A, Omori I, Ihara K, Mabe H, Watanabe K, Niihori T, Okano E, Numabe H, Matsubara Y.

HRAS mutants identified in Costello syndrome patients can induce cellular senescence: possible implications for the pathogenesis of Costello syndrome

J Hum Genet. 2011 Oct;56(10):707-15

3) Seiji Mizuno, Daisuke Fukushi, Reiko Kimura, Kenichiro Yamada, Yasukazu Yamada, Toshiyuki Kumagai, Nobuaki Wakamatsu

Clinical and genomic characterization of siblings with a distal duplication of chromosome 9q (9q34.1-qter)

Am J Med Genet A, 2011 September; 155 (9):224-2280.

4) Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T.

CDKL5 alterations lead to early epileptic

encephalopathy in both genders.

Epilepsia. 2011 Oct;52(10):1835-42

5) Miyajima Y, Kitase Y, Mizuno S, Sakai H, Matsumoto N, Ogawa A.

Acute lymphoblastic leukemia in a pediatric patient with Marfan's syndrome  
RinshoKetsueki. 2011 Jan;52(1):28-31.

6) Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, 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, 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. 2011 Feb;56(2):110-24.

### 2. 学会発表

Eriko Nishi, Seiji Mizuno, Toshiyuki Yamamoto

A novel mutation in GPC3 in a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome (SGBS)

61st annual meeting of American Society of Human Genetics Montreal 2011.10.11

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

平成 23 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

分担研究者 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

### 研究要旨

Loeys-Dietz syndrome は新規に認識された、マルファン症候群様の結合組織疾患である。マルファン症候群の 2/3 に睡眠時無呼吸症候群を合併するとされる。ここで、マルファン症候群における睡眠時無呼吸には、睡眠時に上気道の形状が維持されない(collapse)ことと関連があるとされる。Loeys-Dietz syndrome に睡眠時無呼吸症候群を合併した症例を経験し、CPAP（Continuous Positive Airway Pressure：経鼻的持続陽圧呼吸療法）により高い治療効果を得ることが出来た。マルファン症候群同様、Loeys-Dietz syndrome において睡眠時無呼吸が問題となりうることを示した。Loeys-Dietz syndrome における睡眠時無呼吸症候群の頻度に関する網羅的な研究は過去に行われたことがなく、現在は、不明であるが、Loeys-Dietz syndrome の小顎症はマルファン症候群のそれに比較して、重度であることから、注意すべき合併症であると考えられた。

マルファン症候群における睡眠時無呼吸では、大動脈の拡張の程度と睡眠時無呼吸の程度に一定の相関を認めたとする報告、CPAP を開始することで、大動脈の拡張の進行速度が低下したとの報告がある。すなわち Loeys-Dietz syndrome に対する睡眠時無呼吸症候群の治療は、無呼吸の合併症の治療のみならず、大動脈病変の治療にも有用である可能性が示唆される。

### A. 研究目的

Loeys-Dietz syndrome は新規に認識された、マルファン症候群様の結合組織疾患である。Loeys-Dietz syndrome は、大動脈の拡張性病変・各部動脈の蛇行・拡張に加え、眼間開離、二分口蓋垂などの特異顔貌を呈

する。TGFBR1・TGFBR2の変異によって発症する。Loeys-Dietz syndrome の血管病変はマルファン症候群の血管病変より発症年齢が低く、進行も早い。マルファン症候群の 2/3 に睡眠時無呼吸症候群を合併するとされる。ここで、マルファン症候群における睡眠時無呼吸には、睡眠時に上気道

の形状が維持されない(collapse)ことと関連があるとされる。一般に、睡眠時の上気道のcollapseによる睡眠時無呼吸症候群に対して、CPAP (Continuous Positive Airway Pressure: 経鼻的持続陽圧呼吸療法) が有効であるが、マルファン症候群においてもCPAPが有効と考えられる。

Loeys-Dietz syndromeと同一疾患であると考えられているShprintzen-Goldberg Syndromeの1/5で睡眠時無呼吸症候群を合併するとの報告がある。われわれは、重度の睡眠時無呼吸を合併したLoeys-Dietz syndrome患者を診療したが、CPAPにより劇的に改善したのでここに報告する。

## B. 研究方法

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得たプロトコルの下、本人・両親の同意を得て遺伝子解析を行った。個人情報保護に関して十分に留意した。以下の患児に対して、CPAP療法を行った。

10歳LDS症候群の男児。

39週5日で出生。出生時体重は2918 g、頭囲34cm、体長51cm。

両側の内反足、陰嚢水腫、口蓋裂を認め、診断不明の多発奇形症候群とされていたが、7歳時に臨床症状(蛛状指、漏斗胸、側弯、二分口蓋垂、頭蓋縫合早期癒合症)から、Shprintzen-Goldberg Syndromeないし、Loeys-Dietz syndromeと診断されていた。その後、遺伝子診断により*de novo*のTGFB2の変異1079A>C (H360P)が同定され、Loeys-Dietz syndromeと確定診断された。頸部動脈の異常を認めた。大動脈弁輪拡大(10歳児に33mm)があり、ロサルタンの内服を開始している。

## C. 研究結果

3歳頃から睡眠時のいびきが目立つようになり、20秒程度の無呼吸を伴っていた。日中の傾眠・夜尿を伴っていた。7歳時に入院して、入眠中の酸素飽和度の検査を行ったところ、SpO<sub>2</sub><90%の時間が全体の67.1%と重症の睡眠時無呼吸症候群であると診断された。口蓋扁桃は3度であった。大動脈弁輪拡大があり、扁桃摘出手術を行う前に、CPAPを試みることにした。

8歳時にCPAPの導入を試みた。当初、患児がCPAPの装着を嫌ったが、再度の試行により装着に成功した。AHI 53.7/hrc 閉塞性無呼吸指数 33.0/hrであった。最終的に、CPAP REMstar M series (Phillips)を自動PAPモード、最低圧は4cmH<sub>2</sub>O 最高圧17cm H<sub>2</sub>Oと設定で、患児は入眠することが可能であった。

CPAP開始後、日中の傾眠および夜尿は消失した。

## D. 考察

Loeys-Dietz syndromeに睡眠時無呼吸症候群を合併した症例を経験し、CPAPにより高い治療効果を得ることが出来た。マルファン症候群同様、Loeys-Dietz syndromeにおいて睡眠時無呼吸が問題となりうることを示した。

Loeys-Dietz syndromeにおける睡眠時無呼吸症候群の頻度に関する網羅的な研究は過去に行われたことがなく、現在は、不明であるが、

Loeys-Dietz syndromeの小顎症はマルファン症候群のそれに比較して、重度であることから、注意すべき合併症であると考えられた。