

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 

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 (TGFB1/TGFB2)

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

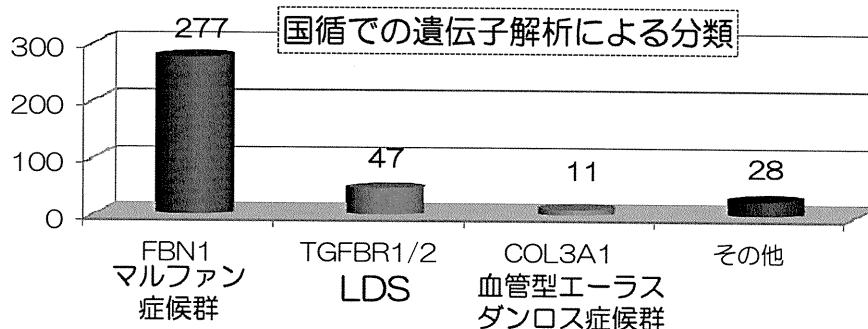
National Cerebral and Cardiovascular Center 

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

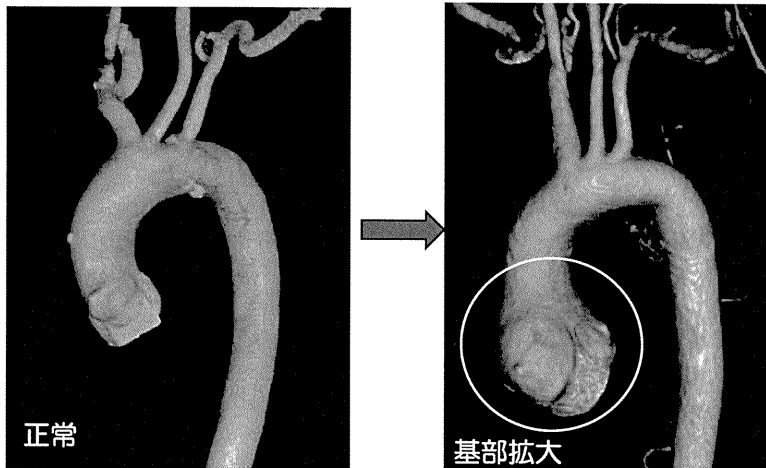
National Cerebral and Cardiovascular Center

骨格の特徴

- ◆ 生まれたとき（個人差大きい）
 - ◆ 内反足
 - ◆ 頭蓋骨早期癒合
 - ◆ 指の異常（重なり・拘縮）
 - ◆ 柔らかい関節・股関節脱臼
 - ◆ 口蓋裂
- ◆ 幼児期～成人（個人差大きい）
 - ◆ 顔貌（眼間解離）・二分口蓋垂・細長い指
 - ◆ 胸の変形：漏斗胸・鳩胸
 - ◆ 背骨の変形：側弯・後弯
 - ◆ 頸椎不安定症
 - ◆ 柔らかい関節：足首・膝

血管の症状（大動脈瘤/解離）

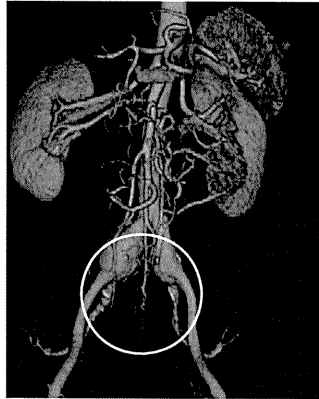
- ◆ 大動脈瘤/解離 要注意！
小児でも認めることがある。個人差は大きい。



血管の症状（中小動脈）

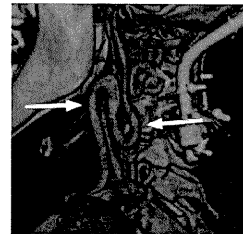
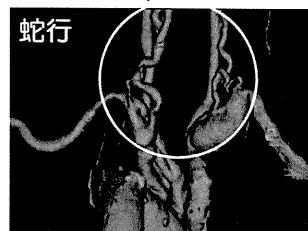
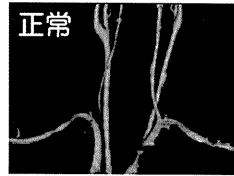
7

◆ 中小動脈瘤



Hiroko Marisaki

◆ 動脈蛇行



- 通常は無症状で治療は必要ない。
- 診断的意味のみ。

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

先天性心奇形の合併

8

- ◆ 先天性心奇形を合併することがある。
 - ◆ PDA：動脈管開存
 - ◆ VSD：心室中隔欠損
 - ◆ ASD：心房中隔欠損
 - ◆ IAA：大動脈離断
 - ◆ BAV：大動脈二尖弁

Hiroko Marisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

その他の症状

9

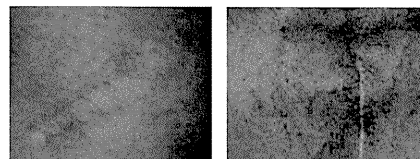
◆ 皮膚

- ◆ ヘルニア（臍・鼠頸 他）
- ◆ 易出血傾向：アザがしやすい
- ◆ 傷あとが目立つ：幅広い瘢痕形成
- ◆ 薄い皮膚：血管が透けて見える

◆ 肺気胸

◆ 眼

- ◆ 近視・斜視
- ◆ 網膜異常



◆ アレルギー・免疫異常

- ◆ 花粉症、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎 等

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

遺伝するの？

10

◆ 常染色体優性遺伝：

患者が親の場合、子供に伝わる確率は50%。

男女差はない。

◆ 親からの遺伝による患者の割合

Dietzら 25%

国循 35%

→ 2/3～3/4は親からの遺伝ではない。

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

診断基準は？

11

- ◆現時点では、世界共通の診断基準はない。
症状が多彩であり、個人差も大きく全体像はつかめていない。遺伝子検査により診断が確定した患者の臨床情報（症状/治療効果）の収集が進められている。
- ◆臨床所見により病気を疑い、遺伝子診断により確定する。

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

どんな治療法があるの？（1）

12

- ◆骨格系
 - ◆内反足：多くはギブス修復可能
 - ◆頸椎不安定性：脊髄症状がある場合は要治療
 - ◆側弯：装具を試す。進行が強ければ手術。
 - ◆頭蓋骨早期癒合：頭蓋内圧の亢進がある場合には、早期に手術

Hiroko Morisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

どんな治療法があるの？ (2)

13

- ◆ 大動脈瘤：定期的フォローが必須
 - ◆ 体表面積を考慮した正しい評価が必要
 - ◆ Zスコアで判定
 - ◆ 大動脈基部だけでなく広範囲に精査必要
 - ◆ 内服：確定した治療法はない。
 - ◆ ロサルタン（ニューロタン）
マウスモデルでは効果あり
 - ◆ ベータ遮断薬

Hiroko Marisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

どんな治療法があるの？ (3)

14

- ◆ 大動脈瘤：外科的手術
 - ◆ 予防的修復術：
解離を発症する前に人工血管に置換
 - ▶ 自己大動脈弁温存手術：David法
 - ▶ 人工弁つき人工血管：ベントール法
 - ◆ 手術時期については、マルファン症候群に準じる。
 - ◆ 海外では、より早期の手術が推奨されている。
 - ◆ 本邦では、
バルサルバ洞径40mm以上で手術を考慮。
径45mm以上、または拡張率5mm/年以上で手術適応
 - ◆ 解離前の予防的手術例の経過は良好なことが多い。



Hiroko Marisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

どんなことに気をつけるの？(1)

15

- ◆ 心血管系合併症についての定期的検査
 - ◆ 心血管超音波(エコー)検査:
 - ◆ 大動脈径：基部～下行大動脈
 - ◆ 心機能・心臓弁機能
 - ◆ CT検査(単純・造影)：全身、特に頸胸腹部
 - ◆ MRI/MRA検査(脳血管ほか)
- ◆ 必要に応じて運動負荷の制限(MFSに準じる)
 - ◆ 接触度の高いスポーツ、等尺性の筋トレは避ける。
- ◆ 女性では、妊娠/出産時には心血管系合併症や産科的合併症のリスクがあがるので、専門医による妊娠管理が望ましい。

Hiroko Marisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

どんなことに気をつけるの？(2)

16

- ◆ その他
 - ◆ 歯科：歯周病 他
 - ◆ 眼科：網膜剥離 他
 - ◆ 消化器：食物アレルギー、炎症性腸炎
 - ◆ 脳内科・外科：脳動脈瘤
- ◆ 小児の場合、長期的展望にたち、心身両側面より、なるべく普通に近い生活ができる様な配慮も必要

Hiroko Marisaki

National Cerebral and Cardiovascular Center 88

LDS研究班

◆ 研究代表者

国立循環器病研究センター 臨床遺伝科 森崎裕子

◆ 研究分担者/協力者

国立循環器病研究センター

放射線部

東 将浩

小児循環器部

白石 公

心臓血管外科

荻野 均・伊庭 裕

研究所分子生物学部

森崎 隆幸

日本医科大学付属病院集中治療室

坪 宏一

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

古庄 知己

愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科

水野 誠司

東京大学大学院医学系研究科

平田 恭信

慶應義塾大学医学部 小児科

小崎健次郎

先進脊椎脊髄病治療学

渡辺 航太

神戸大学医学部付属病院放射線科

河野 淳

横浜市立大学医学部

松本 直道

平成 22-23 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、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 (TGFBR1/TGFBR2) 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る。そこで、遺伝子診断により LDS あるいは類縁疾患であるマルファン症候群と診断された患者の臨床所見を検討した結果、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った。つまり、LDS では、眼間解離・二分口蓋垂・血管蛇行などを高頻度に認める一方、水晶体異常や皮膚線条などの合併頻度は MFS に比べると有意に低く、側弯・胸郭異常などの骨格症状も目立たない症例を多数含むことがわかった。以上より、LDS の診断に際して重要である点として、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大動脈瘤/解離の家族歴、が挙げられた。しかし、多くの所見が MFS とオーバーラップすることを考えると、臨床所見のみで MFS と鑑別することは困難であり、両者の鑑別は、現時点では、遺伝子診断による必要があると考えられた。

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、各国の研究者間で疾患概念についての統一した見解はない。平成 21 年度の本疾患の予備研究では、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。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いため、これらの症例をいか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。

こうした現状をふまえ、平成 22-23 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が疑われる患者について、さらに解析対象数を増やしてその臨床データおよびゲノム DNA を集積し、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、身体所見、検査所見、自然歴を含めた幅広い臨床像を比較検討し、LDS に特徴的な所見を検索することを目的とした。また、MFS 以外にも鑑別すべき遺伝子疾患がある可能性を考慮し、患者管理上特に問題となる大動脈異常に着目して、家族性あるいは若年性大動脈瘤の患者も解析対象に加えた。逆に LDS 様症状を呈しても *TGFBR1/TGFBR2* 遺伝子変異が同定されなかった症例については、解析対象遺伝子を広げて再解析し、その臨床所

見を検討して LDS との比較を行った。

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。

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2012年3月の間に国立循環器病研究センター研究所に解析依頼のあった患者292例(MFS/LDS疑い210例、EDS疑い18例、Beals症候群疑い8例、家族性または若年性大動脈瘤・解離56例)について遺伝子解析をおこなった。うち122例で*FBN1* 遺伝子変異、8例で*COL3A1* 遺伝子変異、10例で*TGFBR1* 遺伝子変異、14例で*TGFBR2* 遺伝子変異を検出した。その他、10例で*ACTA2* 遺伝子変異、1例で*SLC2A10* 遺伝子変異(複合ヘテロ)、6例で*SMAD3* 遺伝子変異、3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、7例で*FBN2* 遺伝子変異、1例で*FBLN4* 遺伝子変異を同定した。以上の解析結果を加えて、2002年1月より2012年3月までに国立循環器病研究センター研究所において遺伝子診断により確定した患者は、MFS(*FBN1* 変異)285例、LDS(*TGFBR1*/*TGFBR2* 変異)51例、血管型EDS(*COL3A1* 変異)12例となり、MFS:LDS比=5.6となった。また、関連研究施設での解析結果と併せてみると、LDSと診断された68例中40例が初期診断はMFSだったことを考えると、MFSと臨床的に

診断されている患者の約12%程度がLDSであると推測される。

②LDS臨床像の検討

国循にて遺伝子検査により診断確定した51例に、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) 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。

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 51 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。

c) 臨床症状

① 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。

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 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。

③ 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。

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 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 (−3 D 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。

d) 内科的治療

降圧剤についての情報は 37 例について得られた。内訳は、ARB 単独 13 例、β 遮断薬単独 6 例、ACE 阻害薬単独 1 例、

ARB+β 遮断薬併用 12 例、ARB+Ca 拮抗薬併用 1 例、β 遮断薬+Ca 拮抗薬併用 2 例、β 遮断薬+ACE 阻害薬併用 1 例、ARB+β 遮断薬+Ca 拮抗薬併用 1 例であった。ARB は、オルメテック内服の 2 例を除く 27 例で、ニューロタンを選択していた。

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 (MFS II) 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。

本研究では、前年度の予備研究に引き続き、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。

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。

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という結果が得られたこれについては、従来の報告と異なり、患者数を増やしてさらに検討する必要がある。

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。

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。

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。

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
- 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 Loews-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 家庭大全科 法研, (2010)
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F,

- Okamoto N, and Morisaki H, Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome. *Cardiol Young*. 21: 1-4, 2011.
- 10) Iwasa T, Ban Y, Doi H, and Morisaki H, Neonatal Marfan Syndrome and Review of 12 Cases in Japan. *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 27: 262-269, 2011.
2. 学会発表
- 1) Morisaki H, 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) Morisaki H, 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)
- 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) Morisaki H, Yoshida A, Ogino H, and Morisaki T. “Distinct phenotypic differences between TGFBR1 and TGFBR2 gene mutation carriers in Loeys-Dietz syndrome.” in 61th ASHG (11th ICHG). 2011. Montreal
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.

- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.

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
なし
3. その他
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、