

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)であるため、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 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。

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。

【経過】先天性内反足を認め、3歳ころまでギプス固定。生後1ヶ月 兎径ヘルニア認め、腸切除術を施行。幼少時から側彎症。7歳、左眼の視力低下から左眼網膜剥離を指摘され、手術施。9歳、左増殖性硝子体網膜症を発症、術前の心臓超音波検査でValsalva洞拡張を伴う上行大動脈拡張、軽度の大動脈弁逆流、僧帽弁逆流を指摘。Marfan症候群疑いにて10歳時からβ-blockerの予防内服を開始。12歳、右眼網膜剥離を発症し、手術。精神遅滞あり。

【身体所見 (12歳時)】身長151cm (0SD)、体重30kg (-2.2SD)。arm span/身長=1.026。長頭、頬低形成、下顎後退、眼瞼裂斜下、眼間開離、二分口蓋垂、高口蓋、歯の密生、くも状指、内踝の内旋と扁平足、重度の漏斗胸、重度の側彎 (40°)。

【検査成績】脊髄MRI上、硬膜拡張あり。心エコー上、Valsalva洞を含む上行大動脈の拡張、軽度の大動脈弁逆流、僧帽弁逸脱、軽度の僧帽弁逆流あり。

【治療経過】β遮断薬では上行大動脈拡張の進行を止められず、14歳よりロサルタン投与開始。一時、上行大動脈拡張が軽快したかに見えたが、その後進行し50mmを超えたため、15歳4か月時、David手術を施行した。

【近況】David手術後。経過順調で現在、テノミン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。

【合併症】大動脈拡張、蛇行、脳動脈蛇行、(右)小眼球、(両)家族性滲出性硝子体網膜症、頭蓋骨早期癒合症 (右ラムダ縫合の一部) あり、経過観察中、左II指伸筋腱欠損、右IIおよび左II・III指屈曲拘縮、右足内転→扁平足、脳幹下部が後方に突出、側脳室前角周囲嚢胞、二分口蓋垂。

【身体所見】眼間開離、二分口蓋垂、平坦な胸郭、先細りの指。

【治療経過】上行大動脈拡張に対し、2歳時よりロサルタン投与開始、漸増中。上行大動脈径は一時拡大したが、その後軽快した。

【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。TGFBFR2 を切断点とする均衡型相互転座。

【経過】在胎 34 週、肺動脈拡張、肺動脈弁閉鎖不全、大動脈蛇行が指摘、母親も 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) あり、37 週 4 日、破水あり緊急帝王切開で出生。Apgar score 1 分 8 点、5 分 9 点。

【身体所見】出生時、体重 30666g、身長 52cm、頭囲 36cm。眼間開離、二分口蓋垂、小・後退下顎、屈指・趾、細長い指・趾、右内転足、右そけいヘルニア、皮膚弛緩。心エコー上、肺動脈拡張、大動脈蛇行、動脈管瘤 (その後閉鎖)。

【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。

【遺伝学的解析状況】TGFBFR1 および TGFBFR2 遺伝子内変異は検出されなかったが、TGFBFR2 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。TGFBFR2 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 TGFBFR2 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。TGFBFR1 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

古庄知己. 18トリソミーの自然歴およびマネジメントの確立をめざして. 日本小児科学会誌 114 巻 4 号 : 637-645, 2010

Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N. A New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-related Manifestations. *Am J Med Genet Part A*. 2010 June; 152A(6): 1333-1346.

Miyake N, Kosho T (equal contribution), Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saito H, Tsurusaki Y, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S,

Sugahara K, Matsumoto N. Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat*. 2010 Aug;31(8):966-74.

古庄知己, 渡邊淳, 森崎裕子, 福嶋義光, 簗持淳. 難治性疾患克服研究事業による血管型エーラスダンロス症候群の実態調査. 日本遺伝カウンセリング学会誌 第 31 巻 3 号 : 157-161, 2010. 12 月

Shimaoka Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Isei T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, Hatamochi A. Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):704-10.

Goto Y, Uhara H, Murata H, Koga H, Kosho T, Yamazaki M, Takata M, Okuyama R. Leg ulcers associated with positive lupus anticoagulant in two cases of Klinefelter's syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2011 Jan;91(1):90-1.

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.

- Narumi Y, **Kosho T**, Tsuruta G, Shiohara M, Shimazaki E, Mori T, Shimizu A, Igawa Y, Nishizawa S, Takagi K, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y. Genital abnormalities in Pallister-Hall syndrome: Report of two patients and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2010 Dec;152A(12):3143-7.
- Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S, **Kosho T**, Fukushima Y. Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk. *Clin Ther*. 2010 Nov;32(12):2048-52.
- Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, **Kosho T**, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y, Hirahara F, Matsumoto N. Breakpoint determination of X;autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. *J Hum Genet*. 2011 Feb;56(2):156-60.
- 古庄知己. 奇形・染色体異常の遺伝カウンセリング. 小児科診療 2010 年増刊号 小児の治療指針. 906-909, 2010 (4 月 30 日).
- 古庄知己. 先天異常児の発達支援. 特集「周産期医療がめざすディベロプメンタルケア—胎児期からはじめる発達支援」周産期医学 第 40 巻第 5 号: 615-618, 2010 (5 月 10 日)
- 古庄知己. 遺伝子診療部の活動と最近のトピックス 「信大病院の窓」松本市医師会会報 第 509 号 8-12, 2010 (10 月号)
- 古庄知己. 脱臼, 皮膚裂傷を繰り返す 30 歳女性. 視診・触診でわかる内科疾患の診かた—診断力がアップする厳選症例 100 問 金原出版 69-70, 2010 (12 月 20 日)
- 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.

Saito 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 1), 三宅紀子 2), 大橋博文 3), 西村玄 4), 福嶋義光 1), 松本直通 2). 1) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, 2) 横浜大学院医学研究科環境分子医科学, 3) 埼玉県立小児医療センター遺伝科, 4) 都立清瀬小児病院放射線科. 顔貌上の特徴, 先天性多発関節拘縮, 進行性の皮膚・関節弛緩および全身脆弱性を呈する新型エーラスダンロス症候群. 第 33 回日本小

児遺伝学会学術集会（平成 22 年 4 月 22 日 於 いわて県民情報交流センター「アイーナ」、盛岡）（一般演題）

古庄知己 1), 簀持淳 2), 渡邊淳 3), 森崎裕子 4), 福嶋義光 1). 1) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部, 2) 獨協医科大学皮膚科, 3) 日本医科大学遺伝子診療科, 4) 国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部. 難治性疾患克服研究事業による血管型エーラスダンロス症候群の実態調査. 第 34 回日本遺伝カウンセリング学会（平成 22 年 5 月 28～30 日 於 東京女子医科大学, 東京）（一般演題）

古庄知己 1,2), 三宅紀子 3), 水本秀二 4), 簀持淳 5), 古市達也 6), 高橋淳 7), 加藤博之 7), 河村理恵 2), 涌井敬子 2), 才津浩智 3), 大橋博文 8), 西村玄 9), 福嶋義光 1,2), 池川志郎 6), 山田修平 4), 菅原一幸 4), 松本直通 3). 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) 横浜市立大学医学部遺伝学, 4) 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ンシグナリング医療応用研究室, 5) 獨協医科大学皮膚科, 6) 理化学研究所・ゲノム医科学研究センター・骨関節疾患研究チーム, 7) 信州大学運動機能学講座, 8) 埼玉県立小児医療センター遺伝科, 9) 東京都立小児総合医療センター放射線科. Dermatan-4-sulfotransferase 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群. 第 55 回日本人類遺伝学会（平成 22 年 10 月 27 日～30 日 於 大宮ソニックシティー, さいたま）（一般演題）

古庄知己. 酵素補充療法が可能となった先天代謝異常症に対する遺伝医療. 第 9 回 NNC・

第 6 回長野県酵素補充療法研究会（平成 22 年 5 月 1 日, 信州大学医学部附属病院, 松本）（招待講演）

古庄知己. 日本におけるエーラスダンロス症候群の研究について. JEFA 第 4 回会合（平成 22 年 5 月 23 日 於 日本医科大学, 東京）（招待講演）

古庄知己. 難聴の遺伝カウンセリングーその実際ー. 第 2 回難聴遺伝子の研究会（平成 21 年 7 月 3 日 於 虎ノ門病院, 東京）（招待講演）

古庄知己. 18 トリソミー児へのよりよい医療の確立をめざして. 18 トリソミーの会主催公開シンポジウム（平成 22 年 9 月 11 日 於 タワー船堀, 東京）（招待講演）

古庄知己. 先天性疾患をめぐる生命倫理ー18 トリソミーの調査から見えてくるものー第 187 回大阪小児科学会・シンポジウム「小児疾患における臨床遺伝学の進歩」（平成 22 年 9 月 26 日 於 大阪医科大学 臨床第 1 講堂, 大阪）（大阪小児科学会誌 第 27 巻 第 3 号, 座長：篠原徹近畿大学医学部小児科学教授, 金子一成関西医科大学小児科教授）（招待講演）

古庄知己. 染色体異常症. 第 55 回日本人類遺伝学会 Education Program「疾患 2：難治性疾患のマネージメントと新規治療法の展望」（平成 22 年 10 月 27～30 日 於 大宮ソニックシティー, さいたま）（招待講演）

古庄知己. 遺伝カウンセリングロールプレイ実習. 第 55 回日本人類遺伝学会 公開講座「卒前医学教育における遺伝医学系統講義・モデル授業」（平成 22 年 10 月 27～30

日 於 大宮ソニックシティ、さいたま) (招待講演)

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. 信州大学医学部附属病院における神経線維腫症 1 型の診療. 第 2 回日本レックリングハウゼン病学会学術集会 ワークショップ「遺伝カウンセリング」(平成 22 年 11 月 14 日 於 慶應義塾大学三田キャンパス, 東京) (招待講演)

古庄知己¹⁾、鳴海洋子¹⁾、三宅紀子²⁾、関島良樹¹⁾、渡邊淳³⁾、松本直通²⁾、福嶋義光¹⁾. 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)

水内麻子, 古庄知己. 信大病院における周産期遺伝医療と認定遺伝カウンセラーの役割. 第 16 回信州遺伝子診療研究会 (平成 23 年 1 月 28 日 於 旭町合同庁舎信大病院会議室, 松本) (共同、招待講演)

古庄知己¹⁾ 水内麻子¹⁾ 鳴海洋子¹⁾ 玉井真理子¹⁾ 山下浩美¹⁾ 涌井敬子¹⁾ 高津亜希子²⁾ 田中恭子²⁾ 菊地範彦²⁾ 大平哲史²⁾ 岡賢二²⁾ 塩沢丹里²⁾ 金井誠³⁾ 福嶋義光¹⁾. 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¹⁾、三宅紀子²⁾、水本秀二³⁾、箕持淳⁴⁾、高橋淳⁵⁾、鳴海洋子¹⁾、福嶋義光¹⁾、菅原一幸³⁾、松本直通²⁾. 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ンシ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^{1,2)}、鳴海洋子^{1,2)}、関島良樹¹⁾、坂本明之³⁾、成田信代⁴⁾、高橋淳⁴⁾、加藤博之⁴⁾、渡邊淳⁵⁻⁷⁾、三宅紀子⁸⁾、松本直通⁸⁾、福嶋義光^{1,2)}. 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

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

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 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)
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: Loeys Dietz 症候群の3例と臨床像と健康管理に関する研究

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3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程度の Dysmorphic な所見を有しており、乳児期～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。小児期の臨床像を解明するための報告症例の集積と共に、小児期の外科的治療の適応基準の策定が必要であると考えられた。

共同研究者

村松友佳子 (愛知県心身障害者コロニー)

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)

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。

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。

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

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で診療している Loeys Dietz 症候群の小児例 3 例について、について、過去の病歴録や診療録の解析、あるいは患児の親への聞き取り調査により、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 1 ; 母(28 歳)父(30 歳)の第 1 子。在胎 39 週吸引分娩。出生 3,156g(+0.2SD)、身長 52.0cm(+1.4SD)、頭囲 34.5cm(+0.5SD)。口蓋裂、指関節屈曲拘縮、鼠径ヘルニア、内転足あり。生後 2 か月に先天性網膜嚢を指摘。6 歳時外傷性白内障・網膜剥離の術前スクリーニングで大動脈弁拡大、大動脈弁逆流、動脈管開存を指摘され、TGFBR2 の変異を認め LDS と診断した。多動傾向あり。ACE 阻害剤や ARB 内服を行わずに経過観察していたところ急速な大動脈径の拡大があり、Marfan 症候群での報告 (Judge et al. Lancet. 2005) を参考に 9 歳で大動脈置換術を施行 (David 法) した。頸部・頭部の動脈の拡張と蛇行を認めた。

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

症例 3 ; 母(30 歳)父(31 歳)の第 2 子。在胎

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

D. 考察

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

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

ことは、血管壁だけでなく心筋の異常も示唆するかもしれない。

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

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ったが早期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。本症は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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamada K, Fukushi D, Ono T, Kondo Y, Kimura R, Nomura N, Kosaki KJ, Yamada Y, Mizuno S, Wakamatsu N.

Characterization of a de novo balanced t(4;20)(q33;q12) translocation in a patient with mental retardation.

Am J Med Genet A. 2010 Dec;152A(12):3057-67

2) 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.

3) 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. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]

4) Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, Kawame H, Fujiwara I, Takada F, Ohata T, Sakazume S, Ando T, Nakagawa N, Lapunzina P, Meneses AG, Gillessen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kurosawa K, Mizuno S, Ohashi H, David A, Philip N, Guliyeva A, Narumi Y, Kure S, Tsuchiya S, Matsubara Y.

Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation.

Hum Mutat. 2010 Mar;31(3):284-94.

5) 宮島雄二、北瀬悠磨、水野誠司、堺 温哉、松本直通、小川昭正

Marfan 症候群に合併した小児急性リンパ性白血病

臨床血液 第 52 巻第 1 号 28-31

中村みほ、水野誠司、熊谷俊幸

6) Williams 症候群における視空間認知障害に対応した書字介入法の検討

脳と発達 2010;42:353-358

2. 学会発表

S. Mizuno, M. Oshiro, M. Seishima, N. Okamoto, Y. Makita, N. Wakamatsu

Ectodermal Dysplasia, Vertebral Anomalies, Hirschsprung Disease, Growth and Mental Retardation: A Clinical Report of a Boy with BRESEK Syndrome.

60th annual meeting of American Society of Human Genetics Washington DC 2010.11.3

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)
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 症候群女兒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)

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

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。

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 Loey's 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な心奇形は無い。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 50mg 1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 Loey's 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。

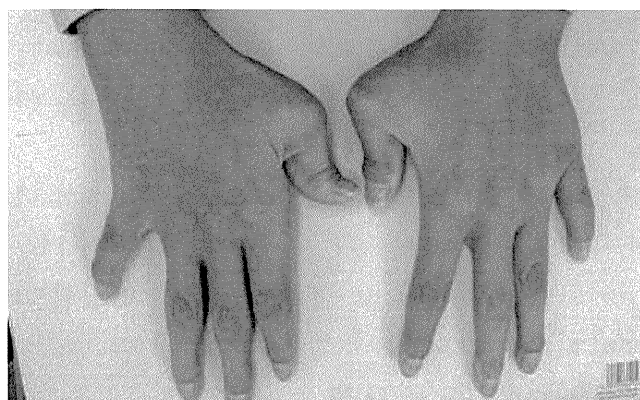
【Dysmorphic 身体 所見】

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。

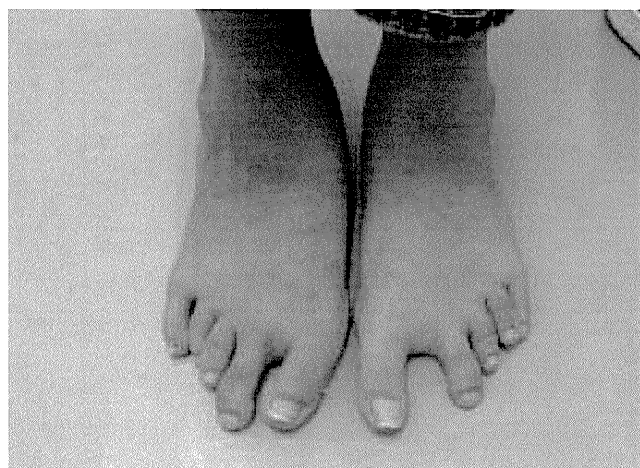
【遺伝カウンセリング】

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

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 S, 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 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

分担研究課題: Loeyes-Dietz症候群における睡眠時無呼吸

分担研究者 小崎 健次郎
慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授

研究要旨

Loeys-Dietz症候群はマルファン症候群様の骨格、大動脈弁輪拡張、二分口蓋垂または口蓋裂を主徴とするマルファン症候群の類縁疾患である。マルファン症候群に比較して顔貌等の外表奇形が顕著である点から、マルファン症候群とは独立した疾患単位と考えられている。マルファン症候群に比較して若年で大動脈弁輪拡張が進行することから、近年注目されている。Loeys-Dietz症候群の呼吸器系の合併症については情報が少ない。本研究では閉塞性無呼吸をきたし、経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)により著明な改善を得た事例について検討した。Loeys-Dietz症候群の合併については文献的報告は見当たらないが、Loeys-Dietz症候群の軽症型であると考えられるマルファン症候群において睡眠時無呼吸の頻度が高いこと、閉塞性無呼吸の主因と考えられる小顎症の程度はマルファン症候群よりLoeys-Dietz症候群においてより高度であることを勘案すると、Loeys-Dietz症候群において閉塞性無呼吸のリスクが高いと考えることは妥当と思われる。Loeys-Dietz症候群の長期予後は大動脈弁輪拡張により決定される。マルファン症候群の研究では、睡眠時無呼吸が大動脈弁輪の拡張の進行に寄与する可能性が示唆され、CPAPによる睡眠時無呼吸の治療が大動脈弁輪の進行を抑制するとの報告もある。Loeys-Dietz症候群患者のフォローアップの際には、問診によりいびきの有無を確認して睡眠時無呼吸を早期診断につとめ、早期治療を進める必要がある。

研究協力者

斉藤秀行 (慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室)

前田潤 (慶應義塾大学医学部小児科学教室)

鳥居千春 (慶應義塾大学医学部小児科学教室)

A. 研究目的

Loeys-Dietz症候群はマルファン症候群様の骨格、大動脈弁輪拡張、二分口蓋垂または口蓋裂を主徴とするマルファン症候群の類縁疾患である。マルファン症候群に比較して顔貌等の外表奇形が顕著である点から、マ

ルファン症候群とは独立した疾患単位と考えられている。マルファン症候群に比較して若年で大動脈弁輪拡張が進行することから、近年注目されている。Loeys-Dietz症候群の呼吸器系の合併症については情報が少ない。本研究では閉塞性無呼吸をきたし、経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)により著明な改