

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
分担研究報告書

成人に達した先天性心疾患の診療体制の確立に向けた総合的研究

分担研究課題：小児・成人で種々の全身症状を示す循環器疾患の管理の問題と対応

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

研究要旨：先天性心疾患は診断治療の進歩により成人に達することは珍しいことではなく、成人として小児期と異なる病態への対応が必要な症例の増加は著しい。また、先天性循環器疾患は全身性疾患の表現型の一つであることも少なくなく、小児期はもとより、成人に達する症例では、小児循環器専門医、循環器内科専門医だけでなく、種々の診療科による多科管理が必要なことが少なくない。従って、成人に達した先天性心疾患では、小児診療 - 成人診療のみならず、循環器診療 - 循環器以外の多科(他科)診療、さらに次世代への架け橋となる周産期診療を含む多元的多面的な疾患管理が必要である。分担研究者は、昨年度に引き続き、このような多元的な疾患管理の一環として、心血管病変を示す遺伝性結合織疾患について実施している結合織病外来の経験をさらに積み重ねて、成人先天性疾患の診療体制の課題を検討した。

A. 研究目的

先天性心疾患は診断治療の進歩により成人に達することがあたりまえとなり、成人として小児期と異なる病態への対応を要する症例の増加が著しい。また、先天性循環器疾患は全身性疾患の一表現型であることも少なくなく、小児循環器専門医、循環器内科専門医のみならず、多科管理が必要な病態となることも少なくない。すなわち、成人に達した先天性心疾患の管理には、循環器小児科医・循環器内科医の双方の資質を兼ね備えた専門医の存在のみならず、多科(他科)診療の重要性が高く、診療の要としての主治医

の役割が重要である。分担研究者は、これまで、大血管病変をきたす遺伝性結合織疾患に対して、多科(他科)診療の要として平成 10 年より結合織病外来を開設し、その実践を通して、成人に達した先天性心疾患の診療に有用な問題点・課題の検討を続けており、本年度も管理症例数は増加の一途であり、こうした経験を成人先天性疾患に敷衍すべく、診療体制の課題を検討した。

B. 研究方法

1) 結合織病外来の現状

2010 年 6 月より 2014 年 2 月の間、国立循環器病研究センター病院の結合織病

外来を受診したマルファン症候群、類縁のロイスディーツ症候群およびその他の結合織異常による遺伝性動脈疾患患者ならびにその家族について診療・管理を行ったが、その総数は510例であり、直近一年間に202例とさらに増加した。

## 2) 診断と患者支援

結合織病外来を受診した患者家族の中で確定診断に至っていない症例、臨床所見・検査所見のみでは確定診断に至らないなど必要な症例について、認定遺伝カウンセラーとともに説明を行い、同意を受けて遺伝子検査を実施し、その結果を開示して類縁疾患の鑑別や確定診断を行った。

小児例に限らず、眼科的検査未受診患者については積極的に眼科外来受診を勧め、付随する問題の把握に努めたほか、必要に応じて整形・形成外科医の紹介、不整脈・心不全に関する専門医紹介を行ったほか、歯周病外来受診を勧めて、合併しうる難治性歯周炎の予防に向けて指導したほか、必要例には心理支援も実施した。

## C. 研究結果

### 1) 診療対象

結合織病外来を受診した患者および家族受診者510例のうち、15才以下の小児例は78例であり、このうち、38例は患者発端者をきっかけに受診した家族症例であった。一方、患者発端者の診断の後に、近親症例が受診した症例は33例であった。また、妊娠をきっかけに診断に至ったり、既に診断されていて妊娠管理を希望されて受診した症例は総計7例であった。医療管理や受診調整は担当医と共に遺伝カウンセラーが担当して行っ

ている。

### 2) 診断

結合織病外来を受診した患者家族のうち、総計249例について遺伝子検査を実施し、また、遺伝子検査結果を開示し、類縁疾患の鑑別や確定診断に向けた情報を提供した。このうち、小児例は16例のみであった。遺伝子解析により鑑別や確定診断が行える症例は実施例の数倍はいたが、遺伝子検査の意義と問題を説明したこともあり、小児期での遺伝子解析実施率はかならずしも高くない。遺伝子検査などで診断を確定した症例では口サルタン投与などを積極的に行い、治療対象となりうる症例では遺伝子解析実施例が多かった。眼科的検査未受診患者についての眼科外来受診は積極的に推奨し、問題の把握に努め、それぞれが有する問題点について内外の専門医への紹介を積極的に行った。さらに、歯周病外来受診を勧めて、歯周炎の予防に向けてのブラッシング指導などを行った。妊娠を希望、あるいは妊娠中の管理を希望された症例については、周産期科医および血管外科医と綿密な連携をとり、安全に拳児希望を叶えられる様に管理を行い、3例については、妊娠後期あるいは産褥期の大動脈解離発症のリスクを考慮し、妊娠中に人工血管置換術を実施した。家族全体の医療管理、周産期管理については遺伝カウンセラーを含めた臨床遺伝科を中心とするチーム体制によりスムーズな診療が実施された。

遺伝子診断については、2013年4月より2014年2月の間に当部門で新規に実施した172例(入院中および他院からの依頼、患者家族を含む)の中で、47例で*FBN1* 遺伝子変異、8例で*TGFBR1*

遺伝子変異、3例で *TGFBR1* 遺伝子変異、1例で *COL5A1* 遺伝子変異、5例で *COL3A1* 遺伝子変異、2例で *SMAD3* 遺伝子変異、3例で *ACTA2* 遺伝子変異、2例で *CHST14* 遺伝子の複合ヘテロ変異を、それぞれ同定したほか、新規に病因候補遺伝子変異が同定され、現在、詳細な検討を実施中である症例もあった。これらより、診断につながる原因遺伝子情報が相当数の患者で得られた。

#### D. 考察

マルファン症候群や類縁のロイス・ディーツ症候群などの遺伝性結合織病の多くは単一遺伝子病であり、小児期を含む発症期から生涯にわたって種々の病態について医療管理が必要となる。一方、ほとんどの先天性心疾患は、遺伝要因の関与はあるが多因子病と考えられるため、小児期からはじまり生涯の医療管理を要する点で遺伝性結合織病と類似の側面はあるものの、成人に達した症例の医療管理には特有の事項も考慮する必要があると考えられる。しかしながら、長期間の医療管理の結果として生ずる様々な問題には、小児・成人双方に対応可能な主治医がいれば万事スムーズに診療できるとは限らず、主治医が司令塔となり、関連専門医との連携体制をとることが必須なことも少なくないと思われた。さらに、結合織病外来で認定遺伝カウンセラーが果たしているコーディネートの役割は、こうした診療体制の中で極めて有効であったことから、成人に達した先天性心疾患の診療でも、類似の役割を果たす人材の配置は重要かつ極めて有効であると考えられた。多因子病であるとはいえ、心血管構造異常を持つ親から同じあるいは

異なる心血管構造異常を持つ児が生まれる頻度は約10%と高く、遺伝学的な管理は必要であると思われた。

#### E. 結論

今回、検討した結合織病外来は開始後4年足らずであり、先天性心疾患と遺伝性結合織疾患との違いを浮き彫りにし、長期的な診療体制の良いあり方をあきらかにするためには、引き続き検討を要する。しかし、循環器小児科医と循環器内科医の資質を兼ね備えるだけでなく、他の多科との調整機能にも留意した診療体制は成人に達した先天性心疾患の診療にも役立つことは間違いないと考えられた。

今回の検討をきっかけに、成人に達した先天性心疾患の診療体制のより良いあり方が明らかになることを期待したい。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Takahashi Y, Fujii K, Yoshida A, Morisaki H, Kohno Y, Morisaki T: Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous *SLC2A10* mutations. *Am J Med Genet* 161: 856-859, 2013.

Katsuragi S, Neki N, Yoshimatsu J, Ikeda T, Morisaki H, Morisaki T: Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy. *J Perinatol* 33:484-485, 2013.

Hayashi S, Utani A, Iwanaga A, Yagi Y, Morisaki H, Morisaki T, Hamasaki Y, Hatamochi A: Co-existence of mutations in the *FBN1* gene and the *ABCC6* gene in a patient with Marfan syndrome associated with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol Sci* 72:325-327, 2013.

Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K: Prevalence of dural ectasia in loeys-dietz syndrome: comparison with marfan

syndrome and normal controls. PLoS One  
8:e75264, 2013.

3.その他  
なし

## 2 . 学会発表

Morisaki H, Komiyama M, Yamada O, Osuga K, Morisaki T: “Mutation analysis of TGFβ pathway genes in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia patients in Japan: Genotype-phenotype correlations in 119 case” European Human Genetics Conference 2013 (2013/6/8-11. Paris, France)

Morisaki H, Yamanaka I, Yoshida A, Sultana R, Minatoya K, Shiraishi I, Ichikawa H, Kosho T, Sonoda H, Morisaki T: “FLNA mutations found in patients with thoracic aortic aneurysm/dissection” 63th American Society of Human Genetics (2013/10/22-26 Boston, USA)

森崎隆幸、山中 到、吉田晶子、スル  
タナラジア、湊谷謙司、白石 公、市川 肇  
4)、古庄知己、園田拓道、森崎裕子:「フィ  
ラミン異常症による大動脈瘤・解離」日本  
人類遺伝学会第 58 回大会(平成 25 年 11  
月 20 - 23 日仙台)

森崎隆幸、山中 到、吉田晶子、スル  
タナラジア、森崎裕子:「次世代シーケン  
サーを活用した結合織疾患家系の新規疾患病  
因遺伝子の探索」第 36 回日本分子生物学会  
年会(平成 25 年 12 月 3 - 6 日神戸)

Morisaki T, Yoshida A, Morisaki H:  
“Genes Responsible for Hereditary  
Aortopathy: Genetic Information,  
Diagnosis, and Disease Management” 第  
76 回日本循環器学会(平成 26 年 3 月 21-23  
日東京)

Morisaki T, Yamanaka I, Yoshida A,  
Sultana R, Minatoya K, Shiraishi I,  
Ichikawa H, Kosho T, Sonoda H, Morisaki  
H: “FLNA Mutations in Patients with  
Thoracic Aortic Aneurysm/Dissections:  
Aortopathy with Congenital Brain  
Anomaly” 第 76 回日本循環器学会(平成  
26 年 3 月 21-23 日東京)

## 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