

表1：マルファン症候群 年齢別 診療の手引き（0-3歳）

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、胸郭変形、ヘルニア <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容（親が患者の例が多いこと注意必要）	<input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介）	新生児期の症状が重篤な場合がある
3か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：頸椎不安定、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問）	
6か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、関節弛緩 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 <input type="checkbox"/> （必要に応じて）遺伝学的検査※	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	診断確定すれば他の家族の検索を行う
12か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：肺拡張不全、頸椎不安定 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科	
18か月	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・水晶体偏位 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形、扁平足 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	
2歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科	
3歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備	

表2：マルファン症候群 年齢別 診療の手引き（4-18歳）

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 ↓ 6歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：近視、・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形、漏斗胸、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談 	
7歳 ↓ 9歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：近視、・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 	
10歳 ↓ 12歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：近視、・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 	
中学生	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：近視、・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張（MRI） <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄MRI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 	
高校生	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 視覚：近視、・乱視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 	
成人	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 尿検査 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> ボディーイメージ、活動指導 <input type="checkbox"/> 視覚：近視、・乱視（毎年） <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤（毎年） <input type="checkbox"/> 腎・肺の異常 <input type="checkbox"/> 骨格：関節症、側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄MRI <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 理学療法／トレーナー <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携 	<p>女性では妊娠中に大動脈解離のリスクがある</p> <p>眼科、循環器科は毎年検診</p>

表3：ロイス・ディーツ症候群 年齢別 診療の手引き (0-3歳)

年齢	評価	必要により連携	注記
新生児期	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 頭蓋：頭蓋縫合早期癒合症 <input type="checkbox"/> 口蓋裂・二分口蓋垂 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／腹部超音波検査 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、胸郭変形、ヘルニア、関節拘縮、側弯 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援（ソーシャルワーカー等の紹介） 	<p>新生児期の症状が重篤な場合がある</p>
3か月	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 栄養：哺乳 <input type="checkbox"/> 口蓋裂 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：頸椎不安定、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 <input type="checkbox"/> 両親の疾患の受容 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 摂食・栄養指導 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 家族支援（保健師訪問） 	
6か月	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、関節拘縮、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 <input type="checkbox"/> (必要に応じて) 遺伝学的検査* 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 	
12か月	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：斜視 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭変形、頸椎不安定、側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 	
18か月	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：斜視・視力検査 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 頭蓋縫合早期癒合に注意 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 	
2歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視・斜視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛 <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 頭蓋縫合早期癒合に注意 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 	
3歳	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：運動遅滞／療育 <input type="checkbox"/> 視覚：屈折検査、視反応・視力（近視）の評価、レンズ <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：心雑音、拡張／心エコー <input type="checkbox"/> 硬膜拡張：神経根、骨盤痛 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査／血圧 <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 状況により、幼稚園・保育園等への通園準備 	

表4：ロイス・ディーツ症候群 年齢別 診療の手引き（4-18歳）

年齢	評価	必要により連携	注記
4歳 ↓ 6歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚：近視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限、降圧剤、心エコー <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節拘縮、胸郭変形、側弯 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 就学相談	身辺自立の達成を目指す。
7歳 ↓ 9歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧 <input type="checkbox"/> 視覚：近視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限、降圧剤、心エコー <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 骨格：関節弛緩、胸郭変形 <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
10歳 ↓ 12歳	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達：発達検査・知能検査等 <input type="checkbox"/> 視覚：近視 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携	
中学生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 血圧： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、網膜 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 泌尿器・生殖器：腎臓、生殖器異常／尿検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄MRI	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
高校生	<input type="checkbox"/> 成長：身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 発達： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、網膜 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤 <input type="checkbox"/> 骨格：胸郭、側弯、ヘルニア	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 歯科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 学校との連携 <input type="checkbox"/> 進路相談	
成人	<input type="checkbox"/> 身長・体重・頭囲 <input type="checkbox"/> 尿検査： <input type="checkbox"/> 血圧： <input type="checkbox"/> 視覚：近視、網膜剥離 <input type="checkbox"/> 聴覚／聴力検査 <input type="checkbox"/> 歯科：咬合異常 <input type="checkbox"/> 心臓：弁異常、大動脈瘤／運動制限／降圧剤（毎年） <input type="checkbox"/> 腎・肺の異常 <input type="checkbox"/> 骨格：関節症、側弯、扁平足 <input type="checkbox"/> 硬膜拡張 <input type="checkbox"/> 睡眠時無呼吸／睡眠検査 <input type="checkbox"/> 脳脊髄MRI <input type="checkbox"/> 麻酔時の注意	<input type="checkbox"/> 眼科 <input type="checkbox"/> 耳鼻咽喉科 <input type="checkbox"/> 循環器科 <input type="checkbox"/> 整形外科 <input type="checkbox"/> 泌尿器科 <input type="checkbox"/> 呼吸器科 <input type="checkbox"/> 理学療法／トレーナー <input type="checkbox"/> 家族支援 <input type="checkbox"/> 社会参加支援 <input type="checkbox"/> 成人医療機関との連携	女性では妊娠中に大動脈解離・子宮破裂のリスクがある。循環器科は毎年検診

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

マルファン症候群の日本人に適した診断基準と治療指針の作成

研究分担者 武田憲文
東京大学医学部附属病院 循環器内科 特任助教

研究要旨

我々は本症患者の便宜を図るため関連する院内10科でマルファン外来を開設し、各科が横断的に診療する体制を整えた。その上で、日本人の体格に適した診断基準を作成し、予後を規定する心血管合併症の易発症例を早期に同定することを目標とした。マルファン外来への総受診者は455名、うち442症例につきGhent基準の診断項目が十分評価されていた。平均年齢28.8（3-81）歳、女性が209名（47.3%）であった。成人例ではGhent基準陽性は131症例（40.7%）であり、バルサルバ洞拡大が88.9%、水晶体脱臼が49.2%と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたのは23.2%と低かった。骨の基準のうち手首親指徴候、扁平足、高口蓋が高頻度であった。また、肺尖ブレブ（26.7%）、萎縮皮膚線状（52.1%）、硬膜拡張（64.9%）もGhent陽性例において比較的多く認められた。同意が得られた症例についてはFBN1遺伝子の変異解析を行い、Ghent陽性例では78%に変異が認められた。2010年に新Ghent基準がDietzらより提唱されたが、バルサルバ洞拡大・水晶体脱臼および遺伝素因に重点を置くものであり、我々の施設の症例においても厳格な旧基準と92%の一致率を認め、本邦患者にも適応可能と考えられた。マルファン症候群において血中TGFβ1濃度は高値を示すものの、健常者との差はわずかであった。アンジオテンシン受容体拮抗薬は大動脈基部の拡張速度を有意に減少させた。また近年、種々の動脈硬化症の発生に歯周病菌の関与が示されているが、大動脈瘤を易発症するマルファン症候群において歯周病が高頻度に認められ、かつそれに関与する菌種を同定した。また大動脈瘤手術や出産に関する実態調査も行った。本症のような多系統疾患では本外来のような総合的診療が必要であり、今後このシステムを全国に広めていきたい。

研究協力者

今井 靖（自治医科大学循環器内科学部門准教授・東京大学医学部附属病院循環器内科元特任講師）
平田 恭信（東京通信病院病院長）

A. 研究目的

マルファン症候群は約5000名に1人の発症率で、結合織の脆弱性を特徴とする遺伝性疾患である。患者は種々のハンディキャップを背負い、また心血管疾患により若年死を来すことも少なくない。本症では①確定診断が難しいこと、②生命予後を規定する大動脈瘤に直接関わる遺伝子変異が明らかでないこと、③遺伝子変異とその機能発現・表現型との関係も不明なこと、さらに④大動脈瘤の進行予防法が確立されていない点が早急に解決されるべきである。

そこで我々は関連する院内10科でマルファン外来を開設し、各科が横断的に本症患者を同時に診療する体制を整えた。当外来受診者の遺伝子を含む臨床データを解析し、日本人の体格に適した診断基準を作成する。

B. 研究方法

(1)マルファン症候群における臨床データベースの構築

マルファン症候群の専門外来を受診する患者およびその家族の臨床像について網羅的なデータベース構築を行い、臨床像、予後、治療効果などについて解析する。

(2)新・旧診断基準の解析

マルファン症候群はGhentの基準により診断されるが、本基準は測定項目が多い上に、日本人の体格を反映しておらず、しばしば確診に至らない。そこで日本人患者の診断基準項目を集計する。さらに昨年新たに発表された改訂Ghent基準の有用性について解析する。

(3)マルファン症候群における遺伝子解析

本症の原因遺伝子としてフィブリリン1(FBN1)とTGFβ受容体の変異が報告されているが、遺伝子解析は非常に煩雑である。我々は直接シークエンス法・DNAチップを用いたarray解析を併用し遺伝子変異解析を実施した。臨床情報と遺伝子変異の双方に関するデータベースを構築し、遺伝子変異部位と上記臨床像と対比する。さらにFBN1変異を用いて確定診断の精度を向上させる。

(4)マルファン症候群の非侵襲的診断に有用な因子の解析

本症の病態生理の理解のため、また診断の一助としての新しい方法を探索する（血中TGFβ濃度、大動脈脈波伝播速度・内皮機能の解析など）。

(5)大動脈瘤を有する症例に対する薬物ならびに外科的早期介入治療

大動脈基部などの拡張を示す患者ではTGFβ活性を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の効果を調べる。一方、大動脈径が45mmに達した患者には大動脈の人工血管への置換手術を勧める。この早期介入手術の結果を生命予後、再手

術ならびに QOL について 50~55mm 以上で手術した自験例ならびに全国調査データと比較する。
(6)妊娠・出産に関するガイドラインの作成
本症患者の安全な出産のための方策を講じる。
(7)本症患者における歯周病の実態調査
他の動脈硬化性心血管病変では、歯周病菌が心血管疾患に影響しているが、これまでにマルファン症候群の大動脈病変の進展における歯周病の関与を、菌の種別ごとに明らかにした報告はない。マルファン症候群における歯周病と歯周病菌感染の実態を明らかにする。

C. 研究結果

1. 当院マルファン専門外来を受診し、Ghent 基準に基づいて評価した 442 症例につき検討した。成人患者数は 322 名であり、平均年齢は 34.1±11.1 歳、男女比はほぼ 1:1 であった。Ghent 基準においてマルファン症候群と診断されたのは 40.7%に当たる 131 例であった。Ghent 陽性成人例においてバルサルバ洞径の拡大あるいは上行大動脈解離の既往を有する症例が 92.4%にも上っており、水晶体亜脱臼が 49.2%と高率に認められた一方、骨の大基準を満たしたのは 23.2%と低かった。骨の基準のうち手首親指徴候、扁平足、高口蓋が高頻度であった。また、肺尖ブレブ (26.7%)、萎縮皮膚線状 (52.1%)、硬膜拡張 (64.9%) も Ghent 陽性例において比較的多く認められた。診断基準の一つである「指極長/身長>1.05」の当院マルファン症例における陽性率は 23.4%であり、海外のデータの 55%と比べて低値であった。Ghent 基準陽性例では平均 1.017、Ghent 基準陰性例では平均 1.012 であり (P=0.28)、マルファン症例において高値である傾向はあるものの、差は決して大きくないことも判明した。また、Ghent 陽性例で手首徴候陽性 62.6%、親指徴候陽性 41.4%であり、Ghent 陰性例ではそれぞれ 36.4%、18.8%であった。新 Ghent 基準では両方陽性の場合の配点を多くしているが、これに該当するのは Ghent 陽性で 40.4%、陰性で 16.5%であった。マルファンの症例においても陽性率が半分程度に留まる一方で、非マルファン症例においても少なからず認められる所見であった。これらの症例の中には Loey-Deitz 症候群やその他の結合組織疾患の症例が含まれている可能性もあり、今後の検討を要する。

日本人のマルファン症候群においては、心血管系や眼、硬膜の所見が多い反面、典型的なマルファン体型でない症例も多数含まれていた。骨の表現型と、大動脈の拡大や解離形成には明らかな相関は認められなかった。

2. 改訂 Ghent 基準では、①水晶体亜脱臼、②バルサルバ洞の拡大あるいは上行大動脈解離、③遺伝性 (マルファン症候群と確定診断された血縁者がいる、あるいは FBN1 変異が遺伝子検査で検出される) の 3 つを評価し、うち 2 つを満たせば診断に至る。従来の Ghent 基準と改定 Ghent 基準の一致率は約 92.4%と良好であった。従来の Ghent では陽性であったが改訂 Ghent では陰性になったものの多くは、心血管の表現型を有していないマ

ルファン様体型の症例や Ectopina Lentis syndrome, MASS 表現型に分類されるものと思われる。その一方で、心血管系の異常を有するが表現型が揃わないため診断に至れなかった 11 症例が、改訂 Ghent では診断に達することができていた。先述の通り日本人のマルファン症候群においては骨の大基準を満たす症例は多くなく、臨床現場では改訂 Ghent を用いてより簡便かつ迅速に診断を行うことが可能になるものと推定する。

3. 144 症例に遺伝子検査を施行し、85 症例に FBN1 変異が検出された。変異は FBN1 の 65 エクソン全体に偏りなく分布し、その内訳は、スプライス変異 7 症例、ナンセンス変異 15 症例、フレームシフト 10 症例、ミスセンス変異 48 症例であった。アミノ酸レベルでは変化を生じていないが、スプライシングに影響していると思われる点突然変異が 5 症例認められた。そしてミスセンス変異 48 症例のうち、25 症例は比較的病的意義の大きいと言われているシステイン残基に関わる変異であった。変異の種類の割合はこれまでの欧米の報告と同様であった。79 症例において改訂 Ghent 基準が十分に評価されており、73 症例が基準陽性であった。残り 6 症例は、マルファン血縁者であるが、臨床的には表現型が不十分なケースであった。遺伝子型と表現型の対比を示す (図 1)。
①スプライス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異などの premature termination codon (PTC) を形成する変異においては、全身スコアがミスセンス変異に比べて有意に大きい、②システイン残基に関わるミスセンス変異 (特に元来システインであるものが別なアミノ酸に変異するもの) では水晶体亜脱臼を合併する傾向にある、③バルサルバの拡大は PTC>システイン残基に関わるミスセンス変異 (特に元来システインであるものが別なアミノ酸に変異するもの) >その他のミスセンス変異の順に多い。FBN1 変異が検出された症例のうち、新旧 Ghent 基準が十分に評価されていたのは 63 症例であった。先述の通り 6 症例は新旧 Ghent 基準ともに陰性であった。57 例中、旧 Ghent 基準では 8 例、新 Ghent 基準では 9 例において FBN1 変異が診断の決め手となった。その一方、FBN1 遺伝子変異を認めなかった 42 例のうち、従来の Ghent 基準では 16 例、改訂 Ghent 基準では 14 例が臨床的にはマルファン症候群の特徴を有していた。(表 1)。これらの症例に関しては、TGFB_{R1/2} の変異が原因であることや、その他の類縁疾患が混在していることが予想され、さらなる解析を加えている。また次世代シーケンサによる遺伝子解析を行える体制を整え、2014 年 1 月から全エクソン解析による遺伝子変異解析を開始した。

4. マルファン症候群の基準を満たさない家族性大動脈解離・瘤家系について遺伝子解析を実施したところ、同胞 6 名中 3 名が大動脈解離を来した兄弟姉妹において、解離例に共通した MYH11 変異が検出された。MYH11 は従来、大動脈解離と動脈管開存の家系として報告がなされていたが、大動脈解離に限定された家系の文献的報告がなく、日本人における貴重な家系と考えられた。

5. マルファン症候群における血管内皮機能マルファン症候群 39 例について前腕動脈駆血による血流依存性血管拡張反応(Flow Mediated Dilatation:FMD)による血管内皮機能の評価を行った。血流依存性血管拡張は $6.5 \pm 2.4\%$ であった。FMD は体表面積で補正した上行大動脈径とは負の相関を示し($R = -0.39, p = 0.02$)、その関連性は多変量解析を行っても認められた。従ってマルファン症候群においては上行大動脈径の拡大がある症例ほど内皮機能低下が認められることから、血管内皮機能保持を目指した治療がマルファン症候群の血管イベント抑制につながるか否か今後検証が必要と考えられる。

6. 当院における最近のマルファン症候群患者の分娩成績は 11 例の内、3 例で解離等の心血管イベントを主に産褥期に起こした。これらは現行ガイドラインに則った上でのイベント発症であった。1064 病院へアンケート調査を依頼し、609 病院より回答が得られた。うち 36 病院で、マルファン症候群合併妊娠を取り扱っていた。2 次調査票の回収できた妊娠についてアンケート結果を解析中である。

7. 32 名のマルファン症候群の患者(未投薬 22 名、ARB または β 遮断薬投薬中 10 名)と健常人 30 名において、ELISA 法における TGF β 1 濃度はマルファン症候群患者全体 1.50 ± 0.41 ng/ml であるのに対し、健常人では 1.20 ± 0.28 ng/ml ($p=0.001$)と有意にマルファン症候群において高値を示した。しかし両群間の差は小さかった。マルファン症候群の薬物未投薬群(22 名) 1.54 ± 0.41 ng/ml とマルファン薬物治療群(10 名) 1.41 ± 0.42 ng/ml との差異も認めなかった。

8. マルファン症候群における歯周病の実態調査を行った。マルファン症候群専門外来受診のマルファン患者 40 例および年齢・性別をマッチングした 14 例の健常人で比較を行った。マルファン症候群患者においては歯周病重症度 CPI 3 または 4 (4 段階評価で重症を指す)が 87.5%に達し、健常人の 35.7%からは明らかに高頻度であった(CPI マルファン症候群 2.90 ± 0.12 、年齢性別マッチさせた健常人 1.64 ± 0.32)。また残存歯本数もマルファン症候群で優位に少なかった(マルファン症候群 26.7 ± 0.4 、健常人 28.4 ± 0.4)。したがってマルファン症候群では歯周病がより重症でかつ高頻度に認められ、心臓血管合併症の多い本症候群では口腔衛生の改善が求められるものと考えた。また口腔内、歯周ポケット内における Pg 菌(歯周病の原因となる代表的な菌種)抗体陽性率は 60%、Aa 菌は 44%であり、Tf、Td、Pi 菌は全例陽性であった。これらの中で、Pg と Aa 菌の両陽性患者と両陰性患者を比較すると、家族歴、骨病変、皮膚病変の陽性率が高かった。

9. 日本全国における心臓外科手術のデータベース Japan Cardiovascular Surgery Database (JCVD) を活用し日本人マルファン症候群における外科手術の実績・臨床的パラメーターについて解析を行った。2008-2011 年までに実施された 845 例の心臓外科手術症例について検討、早期死亡率は

4.4%Z(37/845)で、腎不全、呼吸不全が大きな周術期死亡規定因子であった。大動脈解離、大動脈破裂の症例はいまなお予後不良であり、緊急手術を回避できるようきめ細やかなフォローアップが必要と考えられた。

大動脈弁輪拡張症に対する待機手術の自験例は次の通りであった。平均年齢 33.5 歳、男女比 48:28、マルファン症候群 56 例(74%)、手術時の Valsalva 径はマルファン 53.4 ± 8.2 mm、非マルファン 58.6 ± 8.3 mm で有意差を認めた($p=0.02$)。5 年生存率はマルファン 83%、非マルファン 93% (有意差なし)。3 度以上の大動脈弁逆流(AR)再発を 10 例に認め、5 年 AR 回避率はマルファンで 84%、非マルファンで 77% (有意差なし)。5 年大動脈弁置換回避率はマルファンで 87%、非マルファンで 100% (有意差なし)であった。

10. 投薬と大動脈径拡張速度との関係
当院において大動脈の経時的変化をフォローしえた成人症例は 80 例であった。このうち、21 例は初診時の時点で起部大動脈置換術の適応であった(平均バルサルバ洞径 57.6 ± 14.8 mm, Z score 12.1 ± 7.1)。自己弁温存術が 13 例に施行されている。残り、59 例は無投薬あるいは投薬で経過観察されている。平均観察期間は 34.0 ± 20.2 月であった。バルサルバ洞は初診時には 40.1 ± 3.7 mm (Z score 3.59 ± 1.34)であり、平均 0.053 ± 0.103 mm/月で拡大した。無投薬で経過したのは 21 例あり、残りの 38 例にはフォロー開始時あるいは経過中に β 遮断薬あるいはアンジオテンシン受容体阻害剤 (ARB)、あるいは両方の投与が行われた。瘤径拡大のため 8 例に経過中に基部置換術が施行された(7 例が自己弁温存)。フォローアップ期間中に新規に β 遮断薬を開始された 7 例では、内服に伴いバルサルバ洞径の拡大速度が 0.16 mm/月から 0.00 mm/月へ有意に低下した ($P<0.05$)。新規に ARB が開始された 10 例では投与量が比較的低用量 (losartan 0.40 ± 0.13 mg/kg/day) であったこともあり投与前 0.12 mm/月、投与後 0.15 mm/月と大動脈径進展抑制効果ははっきりしなかった。

初診時に手術適応とされた症例の全身スコアは 5.60 ± 2.52 、経過観察の方針となった症例は 5.22 ± 3.05 ($P=0.6$)と手術群で高い傾向があるものの有意ではなかった。経過中の大動脈径拡大進展速度に関しても、進展速度が速い群において全身スコアが高い傾向にあるものの、有意ではなかった。今回の検討では、拡張期血圧が大動脈径拡大進展速度と相関しており、マルファン症候群では若年の血圧があまり高くない層においても積極的な降圧治療が望ましいものと考えられた。

D. 考察

①日本人に適した診断基準の作成に向けて
これまでの Ghent 基準は測定項目が多く、全てを網羅するには CT、心エコー、骨撮影などの多くの検査と少なくとも循環器内科、眼科、整形外科を受診せねばならなかった。新基準はより簡便でかつ正診率も劣らず、本邦患者に対しても適切な診断基準と考えられた。

マルファン症候群の診断において遺伝子変異の有無は診断基準の一つであり非常に重要であるが、実地臨床においてはコスト・時間などの問題から遺伝子診断が行われることは稀である。我々は遺伝子診断の迅速化・低コスト化を図るためDNAチップを採用しマルファン症候群原因遺伝子のFBN1, TGFBR2 遺伝子を搭載したDNAチップを作成し、今回の厚生労働省科学研究費を用いて本法による遺伝子解析を実施した。約8割の症例において遺伝子変異(合計76変異、重複あり)を検出しえた。Cys残基が関連したミスセンス変異と眼症状との間の相関や、欠失変異でやや重症の傾向があり、更なる検討を加えている。

②社会的意義

マルファン症候群患者は正確な診断がつかない、多数の病院にかからねばならないなどの困難が多く、我々の開設したマルファン外来には現在、遠方からも患者が訪れるようになった。患者の受診負担を減らしたばかりでなく、遺伝子解析が可能な施設に限られていることも関係すると思われる。同様の総合診療が可能な診療形態を導入しようとする他施設からの問い合わせも少なくない。今後、我々の遺伝子解析法を含めた診療方法の普及にも努めたい。

③実用化が期待される診断法・治療法

1) 大動脈基部などの拡張を示す患者では従来からβ遮断薬が投与されていることが多い。また近年はTGFβ活性を抑制するアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が投与され始めている。ただし、投与のタイミングや用量設定、治療上のターゲットとする指標など引き続き検討が必要である。

2) 現在、大動脈径が45mmに達した患者には大動脈の人工血管への置換手術を勧めている。この早期介入手術の結果を生命予後、再手術ならびにQOLについて50~55mm以上で手術した自験例ならびに全国調査データと比較中である。

3) 近年、大動脈瘤を含む種々の動脈硬化症の発生に歯周病菌の関与が示されている。しかし具体的な病原菌ならびにその役割までは明らかにされていない。同様に大動脈瘤を形成しやすいマルファン症候群に関しては報告が限られている。本症は顎が小さいことが多く、そのための歯列異常により歯周病が年齢の割に多いと推測されている。また最近では歯槽骨そのものに易発症性と関連する性状があるとも考えられている。以上のことより本研究ではFBN1の遺伝子変異の確定された患者における歯周病の有無とその菌の同定を試みた。これまでの日本人統計と比較して、マルファン症候群患者においては、年齢の割に歯周病の罹患率は高率かつ重症であり、歯周病菌陽性率も高率であった。また、PgおよびAa菌感染の有無は、歯周病の状態のみならず、全身性変化にも影響している可能性がある。本研究の進展により歯周病の早期治療も大動脈瘤の予防につながる可能性がある。

4) TGFβがマルファン症候群の病態に関与する可能性は高いが、血中TGFβ値はマルファン症候群において高値を示すものの、対照群との差が小さ

く、その診断・評価のためのマーカーとして使用することは困難と考えられた。

5) マルファン症候群において、血管内皮機能指標であるFMDは体表面積で補正した上行大動脈径と負の相関を示し($R = -0.39, p = 0.020$)、その関連性は多変量解析を行っても認められた。従ってマルファン症候群においては上行大動脈径の拡大がある症例ほど内皮機能低下が認められることから、血管内皮機能保持を目指した治療がマルファン症候群の血管イベント抑制につながるか否か今後検証が必要と考えられる。

6) 本院における本症患者の出産に伴う心血管イベントの発生率は国内外のガイドラインに基づいて実施しているにも関わらず実に30%に達した。早急な対策を講ずるための全国調査を施行中である。

E. 結論

東京大学医学部附属病院に開設したマルファン症候群に特化したマルファン外来における診療活動を通じて、その診断には遺伝子解析が重要であること、新Ghent基準が本邦患者にも有用であること、早期診断により疾患進展の予防策を講じることの重要性が明らかとなった。本症のような多系統疾患における総合診療体制の必要性を説き、その普及を目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ogawa N, Imai Y, Nishimura H, Kato M, Takeda N, Nawata K, Taketani T, Morota T, Takamoto S, Nagai R, Hirata Y. Circulating transforming growth factor β-1 level in Japanese patients with Marfan syndrome. *Int Heart J* 2013;54:23-6

Ashigaki N, Suzuki J, Ogawa M, Watanabe R, Aoyama N, Kobayashi N, Hanatani T, Sekinishi A, Zempo H, Tada Y, Takamura C, Wakayama K, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal bacteria aggravate experimental autoimmune myocarditis in mice. *Am J Physiol Heart Circ Phys* 2013;304:H740-8

Tanaka T, Ogawa M, Suzuki JI, Sekinishi A, Itai A, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Inhibition of I kappaB phosphorylation prevents load-induced cardiac dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;303:H1435-H1445

Kobayashi N, Suzuki J, Ogawa M, Aoyama N, Hanatani T, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen accelerates neointimal formation after arterial injury with enhanced expression of matrix metalloproteinase-2. *J Vasc Res* 2012;49:417-424

Sekinishi A, Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, Watanabe R, Kobayashi N, Hanatani T, Ashigaki N, Hirata Y, Nagai R, Izumi Y, Isobe M. Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

deteriorates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice. *Int Heart J* 2012;53:324-330

Myojo M, Iwata H, Kohro T, Sato H, Kiyosue A, Ando J, Sawaki D, Takahashi M, Fujita H, Hirata Y, Nagai R. Prognostic implication of macrocytosis on adverse outcomes after coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2012;221:148-53.

Suzuki JI, Ogawa M, Hishikari K, Watanabe R, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Novel effects of macrolide antibiotics on cardiovascular diseases. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:301-7.

Higashikuni Y, Takaoka M, Iwata H, Tanaka K, Hirata Y, Nagai R, Sata M. Aliskiren in combination with valsartan exerts synergistic protective effects against ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Hypertens Res*. 2012;35:62-9.

Higashikuni Y, Sainz J, Nakamura K, Takaoka M, Enomoto S, Iwata H, Tanaka K, Sahara M, Hirata Y, Nagai R, Sata M. The ATP-binding cassette transporter subfamily G member 2 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy and heart failure by promoting angiogenesis and antioxidant response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:654-61.

Imai Y, Wang G, Watanabe M, Hara K, Manabe I, Maemura K, Horikoshi M, Ozeki A, Itoh C, Sugiyama T, Kadowaki T, Yamazaki T, Nagai R. Associations of variations in the MRF2/ARID5B gene with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese population. *J Hum Genet* 2012;57: 727-733.
Takeda N, Jain R, Li D, Li L, Lu MM, Epstein JA. Lgr5 identifies progenitor cells capable of taste bud regeneration after injury. *PLoS One*. 2013;8:e66314.
Takeda N, Jain R, LeBoeuf MR, Wang Q, Lu MM, Epstein JA. Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. *Science*. 2011;334:1420-4.

Takeda N, Jain R, Leboeuf MR, Padmanabhan A, Wang Q, Li L, Lu MM, Millar SE, Epstein JA. Hox expression defines a subset of multipotent hair follicle stem cells and a progenitor population primed to give rise to K6+ niche cells. *Development*. 2013;140:1655-64.

Suzuki JI, Imai Y, Aoki M, Fujita D, Aoyama N, Tada Y, Akazawa H, Izumi Y, Isobe M, Komuro I, Nagai R, Hirata Y. High incidence and severity of periodontitis in patients with Marfan syndrome in Japan. *Heart Vessels*. 2013 epub.

Takata M, Amiya E, Watanabe M, Omori K, Imai Y, Fujita D, Nishimura H, Kato M, Morota T, Nawata K, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Hosoya Y, Nakao T, Maemura K, Nagai R, Hirata Y, Komuro I. Impairment of flow-mediated dilation correlates with aortic

dilation in patients with Marfan syndrome. *Heart Vessels*. 2013 epub.

Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Nagai R. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with abdominal and thoracic aortic aneurysm who undergo coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2012;221:602-3.
Sakamoto A, Ishizaka N, Saito K, Imai Y, Morita H, Koike K, Kohro T, Nagai R. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2012;413:577-81
Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S. Risk Model of Cardiovascular Surgery in 845 Marfan Patients Using the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database *Intern Heart J* 2013;54:401-404

藤田大司、今井靖、平田恭信：先天代謝異常症候群 マルファン症候群。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2012;20,712-715.

今井靖、藤田大司、平田恭信：先天代謝異常症候群 マルファン関連病（類縁疾患）。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2012;20,716-720.

藤田大司、今井靖、平田恭信：【知っておきたい内科症候群】循環器《先天性疾患》 マルファン症候群。内科 2012;109: 1059-1061.

藤田大司、今井靖、平田恭信 マルファン症候群の経過・治療・予後 1.内科治療 最新医学・別冊「新しい診断と治療のABC42」大動脈瘤・大動脈解離 改訂第2版 第4章 管理・治療 pp244-252, 2 013

藤田大司、今井靖、平田恭信 循環器遺伝子診療の新展開-遺伝子型から臨床へ- マルファン症候群 心臓2014;46(1):21-26.

2. 学会発表

藤田 大司, 今井 靖, 青木 美穂子, 西村 敬史, 加藤 昌義, 嶋田 正吾, 竹谷 剛, 師田 哲郎, 平田 恭信, 永井 良三：日本人マルファン症候群における大動脈拡大の自然経過および薬物介入効果の検討。第 60 回日本心臓病学会(金沢、2012.9.14-16)

鈴木 淳一, 今井 靖, 磯部 光章, 永井 良三, 平田 恭信：心血管疾患発症進展における遺伝・環境的要因 歯周病と心血管疾患の関連 マルファン症候群患者における観察とマウス大動脈瘤モデルでの検討。(金沢、2012.9.14-16)

清水 信隆, 犬塚 亮, 林 泰佑, 進藤 考洋, 香取 竜生, 青木 美穂子, 藤田 大司, 今井 靖, 平田 恭信 当院マルファン外来における遺伝子解析の現状。第 48 回日本小児循環器学会(京都、2012,7,5-7)

進藤考洋, 犬塚亮, 林泰佑, 清水信隆, 小野博, 香取竜生, 今井靖, 平田恭信: 当院における小児 Marfan 症候群患者に対する ARB 投与の治療成績の検討。第 48 回日本小児循環器学会(京都、2012.7.5-7)

今井 靖、藤田大司、西村敬史、加藤昌義、青木美穂子、平田恭信、嶋田正吾、縄田寛、竹谷剛、師田哲郎、犬塚亮、香取竜生、小野貴司、竹下克志、兵頭博信、愛新覚羅維、永原幸、前田恵理子、赤羽正章、後藤順、高本眞一: 当院のマルファン専門外来における診療体制と日本人患者の臨床像。第 42 回日本心臓血管外科学会(秋田、2012.4.18-20)

藤田大司, 今井靖, 平田恭信 マルファン症候群合併妊娠における大動脈解離の危険性: 東大病院マルファン外来における経験 第 61 回日本心臓病学会 (熊本 2013 年 9 月 20-22 日)

Imai Y, Fujita D, Takeda N, Hirata Y. Comprehensive evaluation and multidisciplinary management of Marfan syndrome patients 第 78 回日本循環器学会 (東京、2014 年 3 月 21-23 日)

Fujita D, Imai Y, Takeda N, Hirata Y et al. Risk Factors for Acute Aortic Event in Japanese Marfan Patients. Can we predict aortic dissection? 第 78 回日本循環器学会学術集会 2014 年 3 月 21-23 日、東京

兵藤博信 マルファン症候群における妊娠例 日本成人先天性心疾患学会 第 8 回成人先天性心疾患セミナー (東京 2013 年 6 月 15-16 日)

今井靖、藤田大司、兵藤博信、小野貴司 日本遺伝カウンセリング学会 第 4 回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー (テーマ: マルファン症候群) (東京 2012 年 12 月 8~9 日)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 班友

東京大学循環器内科

西村敬史、加藤昌義、青木美穂子、藤田大司、高橋政夫、清末有宏、鈴木淳一、小室一成

自治医科大学 永井良三

東京大学小児科 犬塚亮

聖路加国際病院産婦人科 兵藤博信

東京厚生年金病院整形外科 小野貴司

東京医科歯科大学歯周病学教室/循環器内科

青山典生、小林奈穂、花谷智哉、吉田明日香、芦垣紀彦、和泉雄一、磯部光章

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総合研究報告書

染色体脆弱症候群に関する研究

分担研究者 松浦伸也 広島大学 教授

研究要旨

染色体脆弱症候群の標準的診断法の確立と合併症の予見・早期治療による医療の質の向上を目的として、染色体脆弱症候群の代表的疾患の一つである PCS (MVA) 症候群の症例を収集して、診断基準と診療ガイドラインを策定した。また、収集した患者細胞を用いて、疾患の病因と病態について検討した。

A. 研究目的

本研究は、染色体脆弱症候群の標準的診断法の確立と合併症の予見、早期治療による医療の質の向上を目的としている。また、疾患発症のメカニズムの解明により、将来的な治療法の開発を目指している。本年度は、PCS (MVA) 症候群について検討した。

B. 研究方法

1) PCS (MVA) 症候群の症例を収集して、臨床症状と合併症知見を蓄積した。この結果に基づいて診断基準と診療ガイドラインを作成した。
2) PCS (MVA) 症候群の患者細胞を用いて病因および病態の解明を試みた。

C. 研究結果

1) PCS (MVA) 症候群は、海外の 25 例と国内の 15 例が知られている。これまでに国内のほぼ全ての症例を収集して、臨床症状と合併症を検討した。患児は出生前から発育遅滞 (81%) を示し、重度の小頭症 (88%) を呈していた。小脳虫部の低形成を伴う Dandy-Walker 奇形を示し (75%)、生後数ヶ月から難治性けいれんを発症していた (88%)。両眼の白内障 (100%)・小眼球症・口蓋裂・男児の外性器異常・肥満をときに認めた。ウィルムス腫瘍 (80%) または横紋筋肉腫 (40%) を発症していた。ウィルムス腫瘍は両側性が多く、腎嚢胞を伴うことが多かった。原因タンパク質は、紡錘体形成チェックポイントの主要因子である BUBR1 であるが、最近私たちは BUBR1 が細胞表面に存在する一次繊毛の形成にも必須であることを報告した (Miyamoto et al. *Hum Mol Genet* 2011)。これらの結果から、本疾患で見られる Dandy-Walker 奇形や腎嚢胞・肥満は、繊毛病の症状であることが明らかとなった。

染色体核型は基本的に正常だがすべての染色体で姉妹染色分体が分離した染色体早期解離 (PCS) を 49~87% の頻度で観察した。また、末梢血リンパ球の染色体数を計測すると、10% 以上の細胞で染色体数の異常が見られた。

以上の結果から、PCS (MVA) 症候群の診断基準を以下のとおり提案する。

下記の臨床症状を持ち、特徴的な染色体所見を示した場合、PCS(MVA)症候群と診断する。

【臨床症状】

主症状

- ① 出生前から始まる低身長と低体重
- ② 小頭症、両眼の白内障
- ③ Dandy-Walker 奇形、生後数ヶ月から始まる難治性けいれん
- ④ ウィルムス腫瘍または横紋筋肉腫の合併

副症状

- ① 小眼球症
- ② 口蓋裂
- ③ 外性器異常
- ④ 肥満

【染色体所見】

染色体早期解離 (PCS) 陽性細胞を 49~87%、かつ多彩異数性モザイク (MVA) 陽性細胞を 10% 以上認める。

【遺伝子所見】

紡錘体形成チェックポイント遺伝子 *BUB1B* のコード領域または遺伝子間領域に変異を認める。

次に、PCS (MVA) 症候群患児の両親と主治医から、患児の日常生活および診療における問題点について聞き取りを行って、診療ガイドラインの作成を試みた。以下に、新生児期から学童期までの健康管理ガイドライン (案) を示す。

早老症 PCS (MVA) 症候群
 新生児期 乳児期 健康管理ガイドライン

	新生児期	乳児期
総合的	症状から本疾患が疑われた場合、染色体検査と悪性腫瘍の精査を実施する。	総合診察・身体計測・遺伝カウンセリングなど
発達・神経	運動発達評価、脳神経検査、けいれんの精査と加療、家族支援	精神運動発達評価、脳神経検査、けいれんの精査と加療、家族支援
心臓・循環器	心エコー・心電図・胸部レントゲン	定期検査
消化器	経口栄養管理・嚥下障害の評価管理	経口栄養管理・嚥下障害の評価管理
耳鼻咽喉科	聴力検査	定期検査
眼科	白内障・小眼球の精査	白内障の精査・治療、視力検査、視能訓練、定期的眼科検診
泌尿器・内分泌	腹部 CT 検査による悪性腫瘍の精査、外性器の精査	悪性腫瘍の精査・治療、成長評価、骨年齢検査
歯科・口腔	口唇口蓋裂の検査、哺乳力評価	口唇裂修復術

幼児期 学童期 健康管理ガイドライン

	幼児期	学童期以降
総合的	総合診察、身体発育評価、療育機関との連携・遺伝カウンセリング	総合診察、身体発育評価、学校との連携、学習面のサポート
発達・神経	修学相談、精神運動発達評価、けいれんの加療	修学相談、精神運動発達評価、けいれんの加療
心臓・循環器	定期検査	定期検査
消化器	嚥下障害の評価管理	嚥下障害の評価管理
耳鼻咽喉科	定期検査	定期検査
眼科	視能訓練、定期的眼科検診	視能訓練、定期的眼科検診
泌尿器・内分泌	悪性腫瘍の精査・治療、成長評価、骨年齢検査	悪性腫瘍の発悪性腫瘍の精査、成長評価、骨年齢検査
歯科・口腔	定期的歯科健診、齲歯予防	定期的歯科健診、齲歯予防

2) PCS (MVA) 症候群は、紡錘体形成チェックポイント遺伝子 *BUB1B* の変異により、*BUBR1* タンパク質の量が正常の 50%以下になることにより発症する (Matsuura et al. *AJMG* 2006)。これま

での研究から、国内症例はすべて、*BUB1B* のヌルタイプの変異と、コード領域に変異はないが発現低下したアレルの複合ヘテロ接合体であることが判明している。本研究では、この「コード領域に変異が見られない *BUB1B* 遺伝子」について次世代シーケンサーを用いて詳細に解析した。その結果、原因変異の有力候補として新規の一塩基置換を遺伝子間領域に同定した。この一塩基置換が原因変異であるか否かの判定には、これをヒト正常細胞に導入して、*BUBR1* タンパク質の量が低下するかどうか調べることが有効である。そこで、人工ヌクレアーゼを作成して (文献 1, 3, 4)、これを利用して、一塩基置換をヒト正常細胞に導入した。得られた細胞は、PCS (MVA) 症候群患者細胞と同様に、*BUBR1* タンパク質の量が低下して、PCS 頻度が高くなった。さらに、この一塩基置換を両アレル性に持つ PCS (MVA) 症候群患者 1 例を経験した。以上の結果から、この一塩基置換が、PCS (MVA) 症候群の原因変異であることを証明した (文献 5)。

この PCS (MVA) 症候群患者 (健常な両親から出生した第 2 子。第 1 子は健康な女兒。) は、生後 2 ヶ月に膀胱の横紋筋肉腫を発症し、染色体検査で PCS 細胞が 67%に見られた。*BUB1B* 遺伝子解析の結果、コード領域に変異はないが、*BUBR1* タンパク質の量が低下する 6G3 ハプロタイプのホモ接合体であることが判明した。両親が次子 (第 3 子) を希望したため、出生前診断を行った。羊水染色体検査で PCS 細胞は検出されず、ハプロタイプ分析で 6G3 ハプロタイプのヘテロ接合体であった。以上の結果から PCS (MVA) 症候群の保因者と診断した。診断後、妊娠を継続して在胎 40 週 5 日で健常男児を出生した。その後、患児 (第 2 子) が遺伝子間領域の一塩基置換のホモ接合体であり、第 1 子と第 3 子がヘテロ接合体であることを確認した (文献 5)。

D. 考察

PCS (MVA) 症候群の症例を収集して臨床症状を検討し、本疾患の診断基準と診療ガイドラインを策定した。未だ症例数が少なく、今後さらなる改定が必要と思われるが、まずはベッドサイドで利用できる診断基準と診療ガイドラインが作成できた。

原因遺伝子 *BUB1B* は厳密な発現制御を受けている。本研究で、患者の *BUB1B* 遺伝子の上流 44kb に原因変異 (一塩基置換) を同定した。これにより本疾患患者 (日本人症例) の遺伝子診断が初めて可能となった。本研究は、遺伝子間領域の異常とヒト遺伝病の因果関係を初めて証明した例として、*PNAS* 誌に Commentary 解説論文が紹介され、注目を集めた (Urnov FD. Human genome editing as a tool to establish causality. *PNAS* 111, 1233-1234, 2014)。

今後さらに、この原因変異による発症メカニズムを解明して、最終的に *BUB1B* の転写を正常化させる薬剤を開発したい。こうした薬剤が得られれば、PCS (MVA) 症候群患児で見られる難治性

てんかんや精神発達遅滞の治療薬に利用できると期待される。

E. 結論

- 1) PCS (MVA) 症候群の診断基準と診療ガイドラインを策定した。
- 2) *BUB1B* 遺伝子近傍の遺伝子間領域に、PCS (MVA) 症候群の原因変異を同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sakuma T., *et al.* Efficient TALEN construction and evaluation methods for human cell and animal applications. *Genes Cells* Epub ahead of print (2013)

Kobayashi J., *et al.* Nucleolin participates in DNA double-strand break-induced damage response through MDC1-dependent pathway. *PLoS One* 2012; 7(11); e49245

Ochiai H., *et al.* Zinc-finger nuclease-mediated targeted insertion of reporter genes for quantitative imaging of gene expression in sea urchin embryos. *Proc Natl Acad Sci USA* 109; 10915-10920, 2012

落合 博 他 TALE nuclease (TALEN) を用いた培養細胞におけるゲノム編集 *実験医学* 31, 95-100, 2013

Ochiai H., *et al.* TALEN-mediated single-base-pair editing identification of an intergenic mutation upstream of *BUB1B* as causative of PCS (MVA) syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* Epub ahead of print (2013)

Sakuma T., *et al.* Repeating pattern of non-RVD variations in DNA-binding modules enhances TALEN activity. *Sci Rep* Epub ahead of print (2013)

Miyamoto R., *et al.* Exome sequencing reveals a novel MRE11 mutation in a patient with progressive myoclonic ataxia. *J Neurol Sci* Epub ahead of print (2013)

2. 学会発表

落合 博 他 人工ヌクレアーゼを利用した遺伝子間領域に存在する一塩基変異導入によるヒト疾患モデル細胞の樹立 第35回日本分子生物学会年会 (福岡) 2012年12月

宮本達雄 他 紡錘体形成チェックポイント欠損症における分裂期キナーゼPLK1による一次

織毛抑制機構 第35回日本分子生物学会年会 (福岡) 2012年12月

小林純也 他 ATMキナーゼの活性制御におけるMRE11/RAD50/NBS1複合体の役割 第35回日本分子生物学会年会 (福岡) 2012年12月

落合 博 他 人工ヌクレアーゼTALENを利用したDSB導入とその応用 第55回日本放射線影響学会 (仙台) 2012年9月

宮本達雄 他 分裂期キネシンを標的とした単極性紡錘体形成の誘導法の探索 第55回日本放射線影響学会 (仙台) 2012年9月

小林純也 他 低線量率放射線細胞応答におけるヒストン修飾の役割 第55回日本放射線影響学会 (仙台) 2012年9月

宮本達雄 他 分裂期キネシンKIF2Aを介した細胞増殖に共役した織毛退縮機構 第35回日本分子生物学会年会 (神戸) 2013年12月

宮本達雄 他 人工ヌクレアーゼを用いたヒト培養細胞での一塩基編集:放射線感受性SNPの評価系構築への試み 第56回日本放射線影響学会 (青森) 2013年10月

小林純也 他 酸化ストレスによるATMキナーゼの活性制御 第56回日本放射線影響学会 (青森) 2013年10月

松浦伸也 他 人工ヌクレアーゼによる一塩基編集法を利用したPCS (MVA)症候群の遺伝子間領域変異の同定 第58回日本人類遺伝学会 (仙台) 2013年11月

Ochiai H, *et al.* Identification of an extragenic mutation of *BUB1B* gene for PCS (MVA) syndrome and functional analysis using TAL effector nucleases. 63rd annual meeting of American Society of Human Genetics, Boston, Oct 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

「疾患特異的成長手帳」作成に関する研究

研究分担者 小崎 里華

国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 遺伝診療科 医長

研究要旨

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。本研究班では医師・患者家族に対して、年齢に応じた手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成を試みた。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化の基盤整備を行った。

A. 研究目的

稀少疾患についての情報源は医療者・患者家族のいずれにとっても限られているのが現状である。一部の疾患については海外では医療者向け情報が存在するが、内外の医療制度の相違のために、海外の資料を国内にそのまま当てはめることは困難である。患者家族向けの情報については個人ウェブサイトやブログ等に散見されるものの、個別の事例や合併症に関するやや偏った記載が見られ、患者・家族が混乱している場合も少なくない。さらに新生児期に発症する疾患については乳児期、幼児期、学童期、成人期と必要な医療的管理が年齢とともに変化してゆくという共通の特徴を有しており、年齢に応じた診療の手引の作成が求められる。

そこで、本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で「疾患特異的成長手帳」を作成を試みた。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化することを目的とした。

B. 研究方法

疾患特異的成長手帳の作成にむけて、成長発達・合併症の情報を収集し、健康管理のための、年齢別チェックリスト「疾患特異的成長手帳」を作成した。主に遺伝子診断などで確定した診断の確実な患者群の情報を勘案して作成した。16疾患について作成した疾患特異的成長手帳は別添の通りである。

意見の集積に際しては、デルファイ法に準じた考え方を適用した。すなわち、当該先天異常症候群を診療する機会の多い臨床医（小崎健・岡本・水野・黒澤・緒方・齋藤・古庄・小崎里ら）と当該疾患の研究者（松原・吉浦・松浦・副島・森崎・平田ら）がそれぞれ独自に意見を出し合い、相互参照を行って再び意見を出し合う作業により多くの専門家の意見を収斂させた。特に、患者のアウトカムの改善に有用か（科学的根拠、理解可能性、行動可能性、患者にとって意味があるか）、指標の実施（実現可能性）の観点から評価した。

比較的頻度が低い合併症であっても、予後に対する影響が大きいものや治療可能な合併症は疾患特異的成長手帳に言及することが望ましいと考えた。

先天異常症候群は新生児期から、小児科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔外科、形成外科、整形外科など多彩な診療科による長期な対応が必要である。そこで、小児内科のみならず、外科系診療科との連携を視野に入れた記載を行った。

疾患特異的成長手帳には、「必要に応じて遺伝子診断を実施」と記載したが、先天異常の遺伝子診断を継続的に提供しうる仕組みはわが国には存在せず、公的研究費補助金に依存している状況である。特に疾患原因遺伝子が同定された後は、疾患原因遺伝子の同定を目的とする研究費での研究プロジェクトの遂行が困難となっている。本研究では副島らが、課金により外部医療機関等からの検査を実施しうる仕組みを起案し、運営を開始した。

C. 研究結果

疾患特異的成長手帳によるフォローアップ指針の明文化を達成した。すなわち、先天異常症候群領域の16疾患における疾患毎・年齢ごとにチェックすべき点について疾患特異的成長手帳の作成を行った(資料2)。

かかりつけ医師や家族がチェックポイントをチェックし、さらに各科の担当医が追記することを前提としている。15種の先天異常症候群の標準的な医療の進め方をプライマリケア医師・患者家族の視点から時系列に沿って明示した。年齢別の管理指針や合併症の予見のためのスクリーニング検査のあり方や早期治療を示す内容となっており、患者家族への一貫した情報の提供や非専門家の主治医への標準的な治療方針を提示することが可能となった。

健康管理については内科的な問題だけでなく、心理発達や視聴覚、整形外科、歯科口腔まで、様々な視点から記載を行った。基盤研のホームページ上で印刷可能な電子媒体として公開した

(http://raredis.nibio.go.jp/malformation/management_guidelines)。

D. 考察

適切な時期に必要な診療を行い、合併症の予防や早期診断を行うことは患者のQOL向上に寄与する。本研究で策定した疾患特異的成長手帳は、合併症の予防・早期診断という観点から医療の標準化と稀少疾患の診療の施設間・主治医間格差の解消を促すと期待される。

疾患特異的成長手帳は、患者が幼少期においては、プロスペクティブに、今後起こりうる問題に対処するための指針となる。

一方で、患者が成人に達した際には、レトロスペクティブにこれまで受けてきた各診療科での治療の記録となりうる。先天異常症候群の多くは多数の診療科における定期的な受診を要するが、年齢の上昇とともに、フォローアップの間隔は長くなり、一時的には受診が不要となることもある。この場合、カルテの保存年限の問題で、診療の記録が失われ、成人に達したあと、小児期の治療内容が不詳となる事態が発生する。多数の診療科にわたる診療記録の要点が長期にわたり記録される疾患特異的成長手帳は、先天異常症候群の受診記録の要約として機能すると期待される。

本研究で扱う先天異常症候群は小児慢性特定疾患治療研究事業においても検討されており、疾患特異的成長手帳は上記の小児期から成人へのトランジションの問題解決に貢献するものと期待される。疾患特異的成長手帳の作成・運用はトランジション問題の解決を有する他の難治性疾患の診療にも応用可能である。

先天異常症候群のような稀少疾患では患者家族のみならず、患者に関わる児童福祉、学校教

育関係者などが必要とする情報は得られにくく、患児の健康管理に不安を持つ場合が少なくない。本管理指針には、医療機関と教育・福祉関係者との連携を促進する働きも期待できる。

今回の手帳の作成に際して、疾患毎に起草したあと、研究分担者間で疾患間の記載方法の統一を図った。この結果、先天異常症候群の共通の特徴として、難聴・言語療法、屈折障害と眼鏡の使用、咬合障害と矯正歯科治療などに関する方針の記載の充実が求められることが必要であり、全国の小児耳鼻科医師・眼科医師・歯科医師との連携の必要が明らかとなった。今後の研究班の班構成の際に勘案すべき事項と考えられた。

一部の疾患については海外において、疾患特異的成長手帳と同様の試みはあるものが、大部分の疾患については前例がなく、今回の研究で16疾患について年齢に応じた手引きを作成することができたのは大きな成果であった。患者の年齢に応じたチェックポイントを明示した疾患特異的成長手帳は、わが国が世界に誇る「母子手帳」を難病の診療に外挿した独創的な冊子であり、国際的・社会的意義は重要であると考えられる。

今後は英訳を進め、国際的な活用を進めたい。

疾患特異的成長手帳の臨床的有用性が示されたので、今後は、手帳が対象とする疾患の数を増やしてゆく予定である。本手帳は、患者家族が持ち歩き、各科の担当医がチェックをし、記載をする方式となっている。患者会等に配布し、普及を図る計画である。

一方で、手帳を実際の患者の診療に用いて、内容が適切かどうかについて検討を続け、必要に応じて継続的にアップデートすることが求められる。先天異常症候群の専門家ばかりでなく、一般小児科医や患児の保護者の意見も取り入れて、適宜改訂を行う必要がある。また、今後、各疾患について国内外から新たな合併症が見いだされると考えられる。ネットワーク内での診療経験の共有や、文献例からの新しい医学的知見も盛り込んで最新の内容を保持することが必要と考えられる。

E. 結論

本研究班ではプライマリケア医師・患者家族に対して、年齢に応じた疾患の手引きを提供する目的で16疾患を対象に「疾患特異的成長手帳」を作成した。疾患横断的に共通のフォーマットを提示することで、医療関係者の利便性の向上を目指すとともに、先天異常症候群領域の診療の患者の年齢に応じたチェックポイントを明示し、診療の標準化の基盤整備を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic CTNNB1 mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline GPC3 mutation. *Am J Med Genet A.* (Epub ahead of print) Jan.2014
2. Takeuchi T, Hayashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. 1p34.3 deletion involving GRIK3: Further clinical implication of GRIK family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay. *Am J Med Genet A.* 164(2):456-60. Feb.,2014
3. Takeuchi T, Shimizu A, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Saya H, Kosaki K. Multiple café au lait spots in familial patients with MAP2K2 mutation. *Am J Med Genet A.* 164(2):392-6. Feb.2014
4. Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kuroswa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M. Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype. *Am J Med Genet A.* 164A(1):264-6. Jan.2014
5. Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, Nakabayashi K, Kawasaki H, Atsugi T, Sato S, Shimizu A, Mikami S, Tanizaki H, Uchiyama M, Maeda T, Ito T, Sakabe J, Heike T, Okuyama T, Kosaki R, Kosaki K, Kudoh J, Hata K, Umezawa A, Tokura Y, Ishiko A, Niizeki H, Kabashima K, Mitsuhashi Y, Amagai M. Mutations in SERPINB7, Encoding a Member of the Serine Protease Inhibitor Superfamily, Cause Nagashima-type Palmoplantar Keratosis. *Am J Hum Genet.* 7;93(5):945-56 Nov.2013
6. Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Severe congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of FBN1 causing a recognizable phenotype. *Am J Med Genet A.* 161(12):3057-62. Dec.2013
7. Takenouchi T, Saito H, Oishi N, Fukushima H, Kosaki R, Torii C, Takahashi T, Kosaki K. Daytime somnolence in an adult with Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet A.* 161A(7):1803-5. Jul.2013
8. Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saitsu H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in B3GALT6, which Encodes a Glycosaminoglycan Linker Region Enzyme, Cause a Spectrum of Skeletal and Connective Tissue Disorders. *Am J Hum Genet.* 6;92(6):927-34. Jul.2013
9. Takenouchi T, Nishina S, Kosaki R, Torii C, Furukawa R, Takahashi T, Kosaki K. Concurrent deletion of BMP4 and OTX2 genes, two master genes in ophthalmogenesis. *Eur J Med Genet.* 56(1):50-3.2013
10. Takenouchi T, Yagihashi T, Tsuchiya H, Torii C, Hayashi K, Kosaki R, Saitoh S, Takahashi T, Kosaki K. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A.* 158(A)(10):2621-3.2012
11. Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, Harada N, Yoshihashi H, Takahashi T, Awazu M, Kosaki K. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A.* 158(A)(10):2537-41.2012
12. Kosaki R, Nagao K, Kameyama K, Suzuki M, Fujii K, Miyashita T. Heterozygous tandem duplication within the PTCH1 gene results in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet A.* 158(7):1724-28.2012
13. Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 52(2):82-6.2012
14. Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol.* 42(7):842-52.2012
15. Kosaki R, Kaneko T, Torii C, Kosaki K. EEC syndrome-like phenotype in a patient with an IRF6 mutation. *Am J Med Genet A.* 158A(5):1219-20.2012
16. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* 158A(3):514-8.2012

17. Okamoto N, Hayashi S, Masui A, Kosaki R, Oguri I, Hasegawa T, Imoto I, Makita Y, Hata A, Moriyama K, Inazawa J. Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. *J Hum Genet.* 57(3):191-6.2012
 18. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Ishige M, Nagao M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Naiki Y, Horikawa R. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant.* 16(3):230-4.2012
 19. 小崎里華: 遺伝の基礎知識・考え方 月刊母子保健12月号 2013
 20. 小崎里華 : 遺伝性内分泌疾患に関する遺伝カウンセリング 内分泌・糖尿病・代謝内科 vol.37 No.4 2013
 21. 小崎里華 : 先天異常の分類 小児科臨床6 6巻増刊号 2013
2. 学会発表
1. Narumi Y, Nishina S, Tokimoto M, Aoki Y, Kosaki R, Kosho T, Murata T, Takada F, Fukushima Y. Missense mutation of *MAF* in a Japanese pedigree with congenital cataract. American Society of Human Genetics, 2013
 2. Kosaki R, Takenouchi T, Takeda N, Kagami M, Nakabayashi K, Hata K, Kosaki K. Somatic *CTNNT1* mutation in hepatoblastoma from a patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and germline *GPC3* mutation. American Society of Human Genetics, 2013
 3. Kosaki R, Takenouchi T, Hida M, Sakamoto Y, Torii C, Takahashi T, Kosaki K. Sever congenital lipodystrophy and a progeroid appearance: Mutation in the penultimate exon of *FBNI* causing a recognizable phenotype. European Society of Human Genetics, 2013 6.9
 4. Shimizu A, Torii C, Suzuki N, Mutai, J, Kudoh H, Kosaki R, Mmatsunaga T, Kosaki K. Rapid and efficient mutation in the hundreds of target genes by bench-top next generation sequencer with custom target capture method. American Society of Human Genetics, 2012
 5. 鳴海洋子 仁科幸子 時光元温 青木洋子 小崎 里華 涌井敬子 村田敏規 高田史男 古庄知己 福嶋義光 : 先天性白内障家系におけるMAF遺伝子変異の同定 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
 6. 佐々木 愛子 藤田 秀樹 和田 誠司 小崎 里華 堀川 玲子 左合 治彦: 高齢妊娠を契機に羊水検査を行いX/XY 混合性性腺異形成と診断された3 例の臨床経過 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
 7. 藤田 秀樹 小崎 里華: FGFR2 変異を確認したBeare-Stevenson 症候群の一例 第58回 日本人類遺伝学会 2013.11.22
 8. 小崎健次郎 小崎里華: 先天異常症候群診断パネルの臨床応用 第3回 NGS現場の会 2013.9.4
 9. 藤田秀樹 小崎里華: 20q端部欠失を認めたVATER連合に類似す多発奇形症例第53回 日本先天異常学会 2013.7.22
 10. 佐々木愛子 藤田秀樹 和田誠司 住江正大 杉林里佳 上出泰山 岡田朋美 太崎友紀子 藤村千鶴子 李紅蓮 小崎里華 左合治彦 : 日本における出生前診断の現況 第37回 日本遺伝カウンセリング学会 2013 6.21
 11. 竹澤祐介 余谷暢之 石黒精 紙谷万里子 益田博司 師田信人 小崎里華 宮寄治 西村玄 阪井裕一: 当センターで経験した点状軟骨異形成症の環軸亜脱臼に関する臨床的経過の検討 第116回 日本小児学会学術集会 2013.4.20
 12. 高木優樹 藤田秀樹 小崎里華 内木康博 鳴海覚志 三宅紀子 鶴崎美德 才津浩智 中島光子 松本直通 西村玄 長谷川奉延 : SERPINH1遺伝子変異による骨形成不全症の本邦初発例 第36回 日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.17
 13. 藤田 秀樹 小崎里華 : 染色体G分染法で48,XYYYと49,XYYYYのモザイクを認めた一例 第36回 日本小児遺伝学会学術集会 2013.4.17.
 14. 岡田 朋美 大柴 葉子 佐々木 愛子 谷口 公介 杉林 里佳 住江 正大 和田 誠司 柿 島 裕樹 小須賀 基通 小崎 里華 小澤 伸 晃 左合 治彦: 羊水検査においてFISH法 (AneuVysion) とG-band法で異なった核型結果が得られた2 症例 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
 15. 藤田 秀樹 小崎 里華: 当院で経験した未診断の発達遅滞・先天性多発奇形症例のアレイCGH 解析(続報) 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
 16. 和田 友香 花井 彩江 佐々木 愛子 藤田 秀樹 小崎 里華: 近四倍体と18トリソミーのモザイクの1 女児例 第57回 日本人類遺伝学会 2012.10.26
 17. 鳥居千春 丸岡亮 清水厚志 小崎里華 小崎健次郎: 次世代シーケンサーを用いた先天奇形症候群の網羅的診断 第52回 日本先天異常学会 2012. 7.6
 18. 藤田秀樹 小崎里華 : アレイCGHで1q24-q25領域に欠失を認めた精神運動発達遅滞児についての検討 第52回 日本先天異常学会 2012. 7. 6

- | | |
|---|--|
| <p>19. 三須久美子 桐林和代 佐谷秀行 鳥居千春
小崎里華 小崎健次郎:神経線維腫症1型の
遺伝様式に関する患者家族の誤解の類型化
第36回 日本遺伝カウンセリング学会 2012
6.10</p> <p>20. 岡田朋美 佐々木愛子 黒田くみ子 上田英
梨子 江川真希子 杉林里桂 住江正大 李
紅蓮 藤田秀樹 小崎里華 左合治彦: 成育
医療研究センターにおける周産期遺伝カウ
ンセリング体制 第36回 日本遺伝カウ
ンセリング学会 2012 6.9</p> <p>21. 武内俊樹 下郷幸子 山崎麻美 小崎里華
小崎健次郎 高橋高雄: L1CAM変異により
発症した先天性水頭症とHirshsprung 病の
合併例 第54回 日本小児神経学会総会
2012.4.19</p> <p>22. 柳橋達彦 小崎健次郎 小崎里華 吉橋博史
井原正博 高橋孝雄:Williams症候群におけ
る欠失範囲の大きさと発達遅滞の重症度との
関係 第115回 日本小児学会学術集会
2012.4.22</p> <p>23. 一宮優子 石黒精 中館尚也 前川貴伸 小
崎里華 藤田秀樹 阪井裕一 :TPO受容体作
動薬が有効であった3p12-13欠失の難治性慢
性ITP 第115回 日本小児学会学術集会
2012.4.22</p> <p>24. 藤田 秀樹 小崎里華 :アレイCGHで2p部
分欠失を認めた自閉症患者についての検討
第35回 日本小児遺伝学会学術集会
2012.4. 19</p> | <p>2. 実用新案登録
無し</p> <p>3. その他
無し</p> |
|---|--|

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

ヤング・シンプソン症候群の診療指針と情報・検体共有のためのシステムの検討

分担研究者 黒澤 健司

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター遺伝科 部長

研究要旨

これまでまとめてきたヤング・シンプソン症候群の診療指針を見直し、あらたにまとめた。診断基準にゲノム異常を追加し、遺伝子診断として次世代シーケンサーの有用性も確認した。診療指針は、年齢ごと、臓器・症状ごとにまとめ、診療に有用な情報となるように組み合わせた。こうした希少難病の多くにおいて病態解明などの基礎研究が進まない理由として生体試料の不足があげられるため、治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムをより包括的な形にまとめなおした。さらなる疾患の拡大と治療を目指した基礎研究の推進が課題である。

A. 研究目的

神奈川県立こども医療センターは、京浜地区成育医療施設として、先天奇形症候群を含めた希少難病の医療管理を行っている。昨年までにヤング・シンプソン症候群の診療指針をまとめ、さらに治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを整備した。希少疾患・奇形症候群においては、医療の最初のステップである診断の確定が極めて重要である。今回、昨年までに確立された診断基準・診療指針を見直し、次世代シーケンサーの有用性も確認した。また、同様に難病バンク細胞寄託も見直しを行い、システムに反映した。

B. 研究方法

ヤング・シンプソン症候群は、1987年に顔貌異常、先天性心疾患、甲状腺機能低下症、重度精神遅滞を呈する原因不明の奇形症候群で、その病因・病態の解明が進みつつある。臨床像は極めて均一であり、症候群としても明確な疾患範疇として確立できることがわかった。2011年に海外のグループにより責任遺伝子がKAT6Bと同定されて以降、遺伝子レベルでの正確な診断に基づく診療指針の確立が重要となっている。これまで収集された診断確定症例の各臨床症状を見直し、新たに診療指針をチェックリストとしてまとめた。合併症の羅列でなく、成長・発達ごとの指針となるように配慮した。また、基礎研究の促進を目的として、検体共有のための難病バンク（独立行政法人医薬基盤研究所難病研究資源バンク）への細胞寄託をより実現的なものとするために、多施設共同事業の形式を明確にし、施設内倫理審査および寄託手続きをおこなった。

C. 研究結果

1) 診断未定例の再評価

これまで、変異が集中するKAT6B exon 18を中心に分析を進めてきたが、exome解析によりexon 16に新規の変異症例を経験したことから、全エクソンの迅速診断システムの確立が重要と考え、次世代シーケンサーを用いた変異スクリーニング体制を確立した。KAT6B 遺伝子全 exon18 領域を7つのPCR産物でカバーできるようにプライマーを設計し、PCR産物（LA-PCRを併用）をNextera (Illumina) で処理し（ライブラリー化）、卓上型次世代シーケンサーMiSeq (Illumina) を用いて、極めて効率的に迅速に解析するシステムを確立した。その結果、10-15サンプルは同時解析が可能であることを確認した。このことにより疑い例の迅速解析が可能となった。また、read depthsは極めて高く（数千以上）、その信頼度も高いことが確認できた。また、この手法により、収集新規サンプルに変異陽性を検出した。

診断未定2例についてマイクロアレイ染色体（SurePrint G3 8x60k, Agilent Technologies）で、KAT6Bを含むゲノム微細欠失を検出した。微細欠失によるヤング・シンプソン症候群はこれまで報告がなく、新しい発症メカニズムおよび病態の検討に極めて有用な症例と考えられた。

2) 自然歴に基づいた医療管理プロトコールの作成

平成24年度研究までに確立された自然歴に基づく医療管理プロトコールに改訂を行った。大きな修正点は、今回KAT6Bを含む領域のゲノム微細欠失症例が2例検出されたことである。現在まで報告がなく、新しい疾患概念の可能性はある。これまで、重症度分類を導入するまでもなく全例重症例であったが、ゲノム微細欠失症例は、眼瞼裂狭小や長い指などの骨格特性など中核症状は従来であるが、精神遅滞は中等度で身辺自立も達成

可能である範囲と考えられた。これらの事実により、診断基準の見直しと、医療管理プロトコルの見直しを行った。また、視覚的に医療管理の全体が把握できるように、診療におけるチェックリストを作成した。

診断基準（平成25年度版）

- 1) 特徴的な顔貌
- 2) 精神遅滞：中等度から重度
- 3) 眼症状：眼瞼裂狭小を必須として付随する弱視・鼻涙管閉塞など
- 4) 骨格異常：内反足など
- 5) 内分泌学的異常：甲状腺機能低下症
- 6) 外生殖器異常：主に男性で停留精巣および矮小陰茎

補助項目：羊水過多、新生児期の哺乳不良、難聴、行動特性、泌尿器系異常。遺伝子診断により *KAT6B* 遺伝子に疾患特異的変異を検出する。また、マイクロアレイ染色体等で *KAT6B* を含む 10q22.2 領域の微細欠失を原因とすることもある。

除外診断：

他の奇形症候群あるいは染色体異常症を除外できる。特に眼瞼裂狭小・眼瞼下垂・逆内眼角贅皮症候群（あるいは眼瞼裂狭小症候群；

Blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome BPES）との鑑別は重要。一般に BPES では精神遅滞は目立たないが、微細欠失型の場合は精神遅滞、成長障害、関節症状などを合併することがあり、混同されやすく注意が必要である。また、他の染色体異常症（上述 BPES 微細欠失型 3q22.3 欠失症候群も含め）を除外する必要がある。

3) 症候群カード

希少難病の健康管理を目的とした症候群カードの作成と配布の促進。ヤング・シンプソン症候群の本人やその家族を対象として実施された3回の患者・家族会「ヤング・シンプソン症候群の会」におけるアンケートを通じて明らかになった問題の解決策として、希少疾患の患者家族や関わる方々の支援を目的に「YOUNG-SYMPSON SYNDROME CARE CARD」を作成した。医療ばかりでなく、よりふつうに生活するために必要な支援を実行できた。このカードは、実際に患者家族が携帯し、医療管理・生活管理の参考になっていることが、「第4回ヤング・シンプソン症候群の会」でも報告された。

4) Exome 解析による病因遺伝子の同定

平成24年度研究では、家系トリオ exome 解析により従来疾患特異的変異が集中する exon18 ではなく、exon16 に新規の変異を確認した。臨床症状は確かに診断基準を満たすものの、行動特性としての人懐こい、明るく陽気な面が乏しく、自閉的な要素が強かった。*KAT6B* の行動特性への影響を検討する上で極めて重要な症例であり、改めて心理行動パタンの解析が今後の課題と考えられた。

5) 難病研究資源バンクへの細胞寄託

昨年度までに確立したシステムを、より広く活用するために図のような形での流れを再整備し、倫理審査承認を得た。

D. 考察

ヤング・シンプソン症候群の診断システムとして、次世代シーケンサーを用いた新しい変異スクリーニング体制を確立した。これにより従来のサンガー法によりシーケンス解析からよりコストダウンを図った迅速な解析が可能となった。また、変異モザイクも高い精度で検出できることが他の疾患で確認されていることから（自験症例）、今後正確な診断が、疾患概念の拡大につながるかもしれない。

ゲノム微細欠失による新たな2症例を診断し得たことは注目に値する。本疾患はほぼ全例 *KAT6B* の truncated mutations である。このことは、truncated mutation がそのままハプロ不全としての発症メカニズムを意味するわけではなく、変異アレルの転写産物が発症に対して何らかの影響を及ぼしていることを意味するかもしれない。治療戦略を検討するうえで極めて重要なデータとなることが予想される。しかし、先天異常疾患の多くは、発生初期に重要な機能を果たしている遺伝子であり、出生後の遺伝子の機能解析は病態解明に結びつかない場合が多い。したがって、本疾患も iPS 細胞化によるヒストン修飾の状況の詳細な検討が今後の課題と考えられた。

今回、昨年までの診療指針に続き、診療におけるチェックリストを作成した。乳幼児期から成人期にいたるまでの診療のポイントや検査項目を視覚的に分かりやすく、診療に携わる一般小児科・内科医でも理解し、さらに、親の理解の補助となる形式とした。長期的なフォローでは、見落とされがちな問題をリスト化することにより見落としがないような形式になっている。今後は、この形式を多数症例の検討でさらに詳細にまとめ、個体差も考慮する形式を目指している。

E. 結論

ヤング・シンプソン症候群の診療指針・健康管理チェックリストをまとめ、さらに治療法開発に不可欠となる検体共有のための難病バンクへの細胞寄託システムを再整備した。従来病態が不明とされてきた希少難治性疾患である奇形症候群の診療指針を明らかにすることは極めて重要である。医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できる。さらなら疾患の拡大と治療を目指した基礎研究の推進が課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M,