

## 各論

### (1) マルファン症候群 (図1)

マルファン症候群は、細胞外マトリックスの主要な構成成分であるフィブリリンの質的および量的異常により発症する遺伝性結合組織病であり、原因遺伝子は *FBNI* 遺伝子である。有病率は5000～10000人に一人とされ、常染色体優性遺伝形式にて親から子に伝わるが、患者の25%は新規突然変異による。浸透率は親から病的変異を受け継いだ場合にはほぼ100%であるが、症状及び重症度の個人差は同一家系内においても大きい。臨床症状は、高身長、脊椎側弯・後弯、胸郭変形、関節過伸展、内踝の内旋、扁平足等の骨格系の病変、大動脈瘤/解離、大動脈弁閉鎖不全、僧房弁逸脱/閉鎖不全等の心血管系の病変、水晶体亜脱臼あるいは偏位、近視・乱視等の眼の病変、気胸、皮膚線条、ヘルニアなど多彩である。臨床診断には国際的診断基準であるグント基準が広く使われてきたが、2010年の大改訂により特に大動脈病変がより重視されるようになり、循環器科領域でも重要な遺伝病として認識されている<sup>1)</sup>。

治療は基本的には対症療法だが、大動脈病変は眼や骨格系の症状にくらべ症状の発現時期も遅く、弁逆流や解離に至らない限りは自覚症状に乏しいため見過ごされていることも多い。しかし、一旦大動脈解離を発症するとその後のQOLは大きく低下するので、大動脈基部拡張に対しては可能な限り早期より降圧剤治療を開始し、解離のリスクが高い場合には解離に至る前に予防的人工血管置換術を行うというのが原則である。さらに女性の場合、大動脈基部径に応じて周産期における解離リスクが高くなることから、小児期からきちんと管理をしていくことが重要である。

遺伝カウンセリングの注意点としては、「多彩な症状を呈する疾患であり、症状の個人差が大きいので、個々

人の経過や家族歴によって病気のとらえ方がクライアントごとに大きく異なる」という点があげられる。したがって事前の病歴聴取においては、医師からどのように説明されているのか、どのような疾患と理解し、どの部分の理解が足りないのかについてそれぞれのクライアントごとに把握するようにつとめ、遺伝カウンセリングにおいて「誤解や思い込みをひも解いていく」という作業が必要となる。また患者が小児の場合、「年齢により主要症状が異なる」、「循環器系の症状は自覚症状がなくても継続的な管理が必要」という疾患の特徴をきちんと理解してもらうことが継続的な受診のためにも重要であり、説明対象者は一般的に両親であることが多いことから、成人後のドロップアウトの予防のためには期を見て患児自身にも説明していく工夫が必要である。

### (2) 血管型エーラス・ダンロス症候群 (図2)

血管型エーラス・ダンロス症候群は、3型コラーゲンをコードする *COL3A1* 遺伝子の異常により全身の結合組織、特に動脈・腸管・子宮の脆弱性を認める常染色体優性遺伝疾患である。なかでも大動脈破裂/解離・脳動脈瘤破裂の合併はしばしば致死性的であり、家族歴聴取ではこれらによる突然死の有無の確認が重要である。合併症としては、ほかに消化管穿孔・破裂、気胸・血気胸、筋・腱断裂、静脈瘤、頸動脈海綿静脈洞瘻などがある。高度の組織脆弱性のために外科的処置はしばしば困難であり、血管カテーテル検査などの侵襲的検査は治療を目的とする場合以外は避けるべきであるとされる。また女性では、妊娠中の子宮破裂や動脈解離のリスクがあるため、妊娠前の遺伝カウンセリングを徹底させるとともに、妊娠を希望した場合の管理は専門病院で細心の注意のもとになされるべきである。

最近ではインターネット等で簡単に病気の情報が得られるため、「死亡時年齢中央値は48歳」という情報を見

図1

### マルファン症候群:改訂Ghent診断基準

a.大動脈基部拡張/解離  
b.水晶体偏位(亜脱臼)  
c.遺伝要因(家族歴/病源性*FBNI*遺伝子変異)  
d.Systemic score(≥7pt/20)

- 家族歴なし  
(a,b,c)のいずれか2つ→マルファン症候群  
a+d→マルファン症候群  
(cを含まない場合、他の類縁疾患との鑑別が必要)
- 家族歴あり  
家族歴+(a,b,d)のいずれか1つ→マルファン症候群

図2

### 血管型エーラス・ダンロス症候群

**【遺伝】**  
常染色体優性。孤発例も多い。  
原因遺伝子: *COL3A1*

**【臨床的特徴】**  
“高度”の組織脆弱性  
動脈解離・破裂  
妊娠中の子宮破裂  
消化管破裂  
易出血性(あざがでやすい)  
注)皮膚は薄く透けて易出血性だが「伸びない」

特徴的顔貌  
細く柔らかい指(指関節の過可動性)

てショックを受けているクライアントも少なくない。実際には個人差が大きいこと、正しいリスク管理で合併症を最小限に抑えることが大切だと理解してもらい、少しでも病気に対し前向きになってもらうことが大切である。たしかに、原則として侵襲的検査は行わない、侵襲的手術・妊娠/分娩は困難なことが多いとされるが、治療が必要な時には、十分な事前準備と患者の状態に合わせた手技の選択を行うことによりリスクを最小限に抑えることは可能であり、実際、多くの患者がカテーテル治療や外科的治療を受けており、拳児を得た女性患者も少なくない。

血管型エーラス・ダンロス症候群の場合、多くの合併症は何の前触れもなく発症するので、突然説明不明の疼痛を自覚した時にはただちに病院を受診するように指導し、また救急時対応ができる病院や連絡方法などについて事前に確認しておくなど、患者を取り巻く医療体制を整えることも大切である。

### (3) 先天性QT延長症候群 (図3)

遺伝性不整脈の多くは心筋イオンチャネルの遺伝子変異により生じ、致死性不整脈を誘発することにより、しばしば失神発作や突然死の原因となる。代表的疾患としては、先天性QT延長症候群 (LQTS: long QT syndrome)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT: catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia)、Brugada 症候群、不整脈源性右室心筋症 (ARVC: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)、先天性QT短縮症候群 (SQTS: short QT syndrome) があげられる。多くの場合、診断は臨床経過と心電図検査により可能であるが、安静時心電図では必ずしも異常所見を認めるとは限らず、また原因遺伝子によって治療や生活管理の方針が異なる場合もあり、遺伝カウンセリングにおいては遺伝子診断につい

での相談も多い<sup>2)</sup>。

このうちLQTSは、遺伝性不整脈のなかでも特に診断および治療における遺伝子診断の有用性が確立されており、遺伝子検査も保険収載されている。LQTSは心電図上の著明なQT時間の延長を認め、torsade de pointes (TdP) と呼ばれる致死性の多形性心室頻拍や心室細動などの重症心室性不整脈を通じて、めまい・失神などの脳虚血症状や突然死を引き起こす。薬剤・電解質異常などにより二次的に生じたものを除いた先天性あるいは特発性LQTSが遺伝子検査の対象となる。これまでに13個の原因遺伝子が同定されており、臨床的に診断された患者の50~80%でいずれかの遺伝子に原因変異が検出される。内訳は、*KCNQ1* 変異によるLQT1が40%、*KCNH2* 変異によるLQT2が40%、*SCN5A* 変異によるLQT3が10%であるが、この3つの型では遺伝子型別の心電図所見や臨床症状の特徴、有効な治療薬などが明らかになっており、遺伝子型に基づいたリスク管理が勧められている。すなわち心事故の発症は、LQT1では運動中、特に水泳中に多いため、生活指導として運動制限が必須であり、競争的スポーツやマラソン、競泳、潜水などは未成年者では原則として禁止する。LQT2では驚愕・恐怖などの情動ストレス、目覚まし時計、出産などの急激な交感神経刺激がきっかけになることが多いことから、これらの刺激を避けるよう指導する。一方、LQT3では心事故は睡眠中や安静時に多い。発作予防にはLQT1、LQT2ではβ遮断薬が有効であり、LQT3ではメキシレチンが第1選択薬となるが、難治例では心臓ペースメーカーや植え込み型除細動器 (ICD) による治療が特に有効である。

### (4) 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) (図4)

HHTは、皮膚および粘膜の末梢血管拡張、肺・脳・

図3

先天性QT延長症候群(LQTS)				
【特徴】				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Genotype-Phenotype相関がみられる。</li> <li>適切な治療・管理により発作は予防可能である。</li> </ul> 効果的な投薬・避けるべき薬・生活習慣 などの指導				
遺伝子	頻度	発作のきっかけ	発作予防薬	
LQT1	<i>KCNQ1</i>	40%	運動、特に水泳	β遮断薬
LQT2	<i>KCNH2</i>	40%	驚愕(目覚まし音)、情動ストレス、妊娠	(β遮断薬)
LQT3	<i>SCN5A</i>	10%	睡眠・安静	メキシレチン

図4

遺伝性出血性毛細血管拡張症	
HHT(Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia)	
Osler-Rendu-Weber症候群	
遺伝形式: 常染色体優性 (浸透率 95%以上)	
原因遺伝子: <i>ENG</i> , <i>ACVRL1</i> , <i>SMAD4</i>	
	
診断基準 (4項目のうち3つ以上: 確実, 2つ: 可能性あり)	
1. 繰り返す鼻出血。	
2. 皮膚・粘膜の毛細血管拡張: 口唇・舌・鼻・指	
3. 内臓病変	
<ul style="list-style-type: none"> <li>消化管の毛細血管拡張。</li> <li>動静脈奇形 (肺・脳・肝・腎臓)</li> </ul>	
4. 家族歴	

肝臓などの多発性動静脈奇形 (AVM) , それによる反復性出血を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患で, Osler-Rendu-Weber 病とも呼ばれる。原因遺伝子は *ENG*, *ACVRL1* であるが, 若年性ポリポーシスを伴う一部の患者では *SMAD4* に変異が見つかる。年齢とともに症状が顕性化してくる傾向があり, 最終的な遺伝的浸透率は 90% 以上と高いが, 小児期の診断は困難なことが多い。

頻度は 5000 ~ 10000 人に 1 人とされるが, 残念ながら本邦ではこの疾患はあまり認知されておらず, 多くの患者では診断に至るまでかなりの時間を要しており, 典型例であったとしても重篤な合併症を発症して初めてこの疾患が疑われたという例も少なくない。一方で, 家族歴等から早期に診断された症例では, AVM に由来する二次的合併症のリスクを軽減することは可能であることから, 遺伝的リスクのある親族においては AVM の積極的なスクリーニングが推奨されている。遺伝カウンセリングにおいても, HHT における重篤な合併症は未治療の AVM に由来するものが多いことを説明し, 早期診断・早期治療と定期検査の重要性を理解してもらうことが重要である<sup>3)</sup>。

## 最後に

遺伝性循環器疾患の一般的特徴として, ①年齢とともに症状が顕性化してくる疾患が多い, ②治療・対症療法がある疾患が多い, ③時に命に係わることがあるの 3 点があげられる。遺伝カウンセリングにおいても, これらの点を考慮して行う必要がある。①②については, 小児

期からの適切な管理が合併症の予防につながることを意味し, クライアント自身が病気について正しい認識を持っているか, 勝手な思い込みや誤解はないか等について, 常に確認しながらカウンセリングを進めていくことが重要である。③に関しては, 「主治医はあくまで循環器科の医者であり, 患者は主治医に命を預けている」ということを常に念頭に置く必要がある。カウンセリングの前後で可能な限り主治医と連絡を取り, 提供する内容についても承認を得ておくなどにより, 治療方針や管理方針についても齟齬のないようにすることは, 患者と主治医との信頼関係を損なわないためには最低限必要である。

遺伝子検査については, 先天性 QT 延長症候群のように有効な治療法がある場合や, マルファン症候群やオスラー病のように早期診断が合併症の予防に役立つ場合には, 積極的に考慮されるが, 一般的には循環器疾患では成人発症の病気や心筋症など有効な治療法のない病気も多いことから, 検査の時期や検査対象者について, 疾患ごとだけでなく, 個々の症例ごとに検討する必要がある。

## 文献

- 1) Loeyls BL, et al : The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 47: 476-485, 2010.
- 2) Schwartz PJ, et al : Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol*, 62: 169-180, 2013.
- 3) Faughnan ME, et al : International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*, 48: 73-87, 2011.

