

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

循環器疾患を主徴とする先天異常症候群

研究分担者 森崎 裕子

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 総合診療部 臨床遺伝科・医長

**研究要旨**

マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、および血管型エーラス・ダンロス症候群は、いずれも循環器疾患を主徴の一つとする先天異常症候群で、特に大動脈解離を高率に合併する。これらの疾患患者における QOL の向上には、早期診断・早期治療介入により、心血管系合併症を最小限にとどめることが重要である。早期診断には、遺伝学的検査が有効であるが、どのような患者を検査対象とするかの選定には、臨床症状の分析が必要であり、そのためには、診断基準を満たすような典型例のみならず、非典型的な経過や症状を呈した症例の情報蓄積が必須である。今回の解析では、遺伝学的検査で診断が確定した症例のうち、特に非典型的な症状や経過を呈した症例を選び、より幅広い臨床像について検討した。

**A. 研究目的**

マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、および血管型エーラス・ダンロス症候群は、循環器疾患を主徴とする先天異常症候群であり、ともに2015年に厚生労働省の指定難病に指定されている。マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群では、若年期から大動脈拡張などの特徴的血管病変を呈し、適切な治療介入が行われない場合には、高率に大動脈解離を発症する。血管型エーラス・ダンロス症候群では、これに加え、脳動脈も含めた全ての血管の脆弱性による動脈解離や破裂をしばしば合併する。いずれの疾患も、ときには致死性となる重篤な循環器系合併症を高率に伴うため、患者の QOL の向上には、心血管系イベントの発症予防が極めて重要である。さらに、近年、マルファン症候群若年患者における大動脈病変の進行抑制にベータ遮断薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）が有効であることが大規模臨床試験で示され、また、拡大早期に開始したほうがより効果的であったことから、より早期の診断が求められている。しかし、マルファン症候群の診断のポイントである大動脈病変は、小児期以降に顕在化してくることが多いため、確定診断には、遺伝学的検査が必要となることが多い。一方、鑑別診断として重要なロイス・ディーツ症候群は、マルファン症候群に臨床症状が酷似する場合もあるが、一部の症例では、マルファン症候群に比較して血管病変の進行が早いことが知られており、降圧剤の容量や手術適

応が異なることから、鑑別診断としての遺伝学的検査が重要視されている。血管型エーラス・ダンロス症候群の場合、典型例での診断は比較的容易であるが、非典型例では、動脈破裂や大動脈解離などの重篤な合併症を発症して初めて背景にある原疾患の診断に至るというケースも少なくないが、この場合の確定診断も、遺伝学的検査によるところが大きい。

今回の研究では、マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群、血管型エーラス・ダンロス症候群およびその類縁疾患の遺伝学的検査体制の構築をとおして早期診断に役立てることを最終目的とし、遺伝学的検査により診断が確定した患者の小児期から成人後までの臨床経過を詳細に検討するとともに、遺伝学的検査を検討すべき患者の臨床的特徴を探った。

**B. 研究方法**

①疾患遺伝子解析

前年度までの先行研究にて、ハイブリ濃縮法を併用した次世代シーケンス（NGS）解析法（パネル解析）の精度が確認されたことから、同疾患パネルを用いて、遺伝子解析を行った。

対象は、2018年1月～2019年1月に、マルファン症候群類縁疾患を疑われて榊原記念病院臨床遺伝科を受診した患者26名および、若年性大動脈解離患者3名の計29名とした。

遺伝子解析は、前年度の本研究と同様に、ハイブリッド濃縮法を併用した次世代シーケンス解析法(パネル解析)によった。また、これらの患者については、来院時のカルテから抽出した情報をもとに、患者情報シートによる情報収集をおこなった。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、榊原記念病院倫理委員会の承認を得た研究計画に基づき、施設および国などの指針を遵守し、書面によりインフォームドコンセントを受けて研究を実施するなど、倫理面への配慮を十分に行った。また、全ての解析は匿名化のもとでおこなわれ、対応表は、個人情報管理責任者により管理されている。

#### ②臨床情報の検討

2016-2018年度に、マルファン症候群類縁疾患を疑われて榊原記念病院臨床遺伝科を受診した患者のうち、これまでに遺伝学的検査により診断が確定している症例57例について、病院カルテから抽出した情報をもとに、情報収集をおこない、遺伝学的情報との関連を検討した。

### C. 研究結果

#### ①疾患遺伝子解析

2018年度には、遺伝学的検査により、新規に、マルファン症候群(*FBNI*遺伝子異常)10例、ロイス・ディーツ症候群(*TGFBR1*遺伝子異常)3例、血管型エーラス・ダンロス症候群(*COL3A1*遺伝子異常)1例、古典型エーラス・ダンロス症候群(*COL5A1*遺伝子異常)1例、骨形成不全症(*COL1A1*遺伝子異常)1例、計16例について、病原性バリエーションを検出した。

#### ②臨床情報の検討

##### a)マルファン症候群

今回の解析で新たに*FBNI*遺伝子の病原性バリエーションを検出したマルファン症候群(*FBNI*遺伝子異常)10例は、いずれも改訂セント基準を満たしてはいたが、水晶体偏位と大動脈病変で診断に至った1例では、高身長以外の骨格系症状が乏しく、腹部大動脈瘤の術前検査で心血管系の精査を行った際に、大動脈基部病変を指摘され、52歳ではじめて確定診断に至っている。水晶体偏位の症状も、小児期には強度の近視のみで、10歳時の眼科受診で初めて水晶体亜脱臼と診断されるも、マルファン症候群としての診断には至らなかった。水晶体偏位を主症状とする症例では、心血管病変の出現が思春期以

降となる場合も少なくないため、小児期に大動脈基部病変を認めなくても、成人期までのフォローは必要であることが示された。

また、16歳で大動脈A型解離を発症し、緊急Bentall手術を施行された1例では、手術後1年で、心機能低下による左心不全を発症している。本症例では、解離発症後も、マルファン症候群と診断されず、通常の成人発症例と同様の管理がおこなわれていたために、血圧管理をはじめとした心血管系の管理が不十分であったことがその原因の一つと考えられた。本症例以外でも、先天性結合組織異常が原因で、20才以下で急性大動脈解離を発症し緊急手術に至った症例では、術後の心機能低下にいたる場合があることには注意が必要である。

##### b)ロイス・ディーツ症候群

今回の解析で新たに診断が確定した3例のうち、一例で、若年性の難治性の網膜剥離を認めた。本例では、「網膜血管の血流障害による高度の浸出液漏出」が原因の一つと考えられた。ロイス・ディーツ症候群では、一般的には眼系の異常は指摘されていないが、本邦の症例では、「家族性滲出性硝子体網膜症」との診断を受ける例が散見するとともに、青年期に網膜剥離にいたる例も少なくない。ロイス・ディーツ症候群でも、マルファン症候群同様、眼科的フォローが必要であることが示唆された。

##### c)血管型エーラス・ダンロス症候群

20歳代で多発性脳動脈解離を発症。若年性・多発性であったことから血管型エーラス・ダンロス症候群が疑われ、当院受診。身体的所見や経過からも同疾患が強く疑われたため、遺伝学的検査施行し、診断が確定した。特徴的所見を数多く認める典型例であったが、易出血性や関節所見が見逃されていたことが診断の遅れにつながり、解離の発症に至っている。

また、血管型エーラス・ダンロス症候群患者においては、血管のみならず、臓器一般の脆弱性を認めるが、特に若年では、気胸・血気胸・多発性肺嚢胞の合併、頑固な鼻出血、などを認めることが多い。特に肺合併症は難治性であることが多く、鑑別疾患として血管型エーラス・ダンロス症候群を疑うべき所見と考えられた。こうした特徴は、専門医以外にはあまり知られていない事実であり、一般的疾患認知度が低いことと相まって診断の遅れにいたる例が少なくない可能性がある。

#### d) 骨形成不全症

40代男性、マルファン症候群様の細い指、指関節の過可動性、側弯、大動脈基部径の軽度拡張から、マルファン症候群疑いとして当院受診。多発性骨折所見、青色強膜、から、骨形成不全症1型を疑われたため、パネル遺伝子解析を施行。その結果、COL1A1遺伝子のフレームシフトバリエーションが検出され、診断が確定した。

骨形成不全症は1型コラーゲン (COL1A1, COL1A2遺伝子) の異常により発症し、多発性骨折、骨変形を主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。血管病変については、報告が少なかったが、海外研究者との共同研究により、成人後に大動脈解離を発症するリスクが高いことが判明した。(文献F-1-8) 本症例でも、基部径の拡張を認めており、血圧管理を含め、今後のフォローが必要だとおもわれた。

#### D. 考察

マルファン症候群 (ロイス・ディーツ症候群を含む) および血管型エーラス・ダンロス症候群は、いずれも循環器疾患を主徴とする先天異常症候群であり、大動脈解離など、ときには致死性となる重篤な循環器系合併症を高率に伴う。QOLの向上には、早期診断・早期治療介入により、これらの合併症を最小限にとどめることが重要である。

早期診断には、遺伝学的検査が有効であるが、どのような患者を検査対象とするかの選定には、臨床症状の分析が必要であり、そのためには、非典型的経過や症状を呈した症例の情報蓄積が必須である。

今回の解析で、若年性解離、術後の心機能低下、網膜血管形成異常、多発性肺嚢胞を含む肺病変、反復性鼻出血なども、先天性結合組織異常と関連があることが示唆された。この結果を踏まえ、今後は、眼科・呼吸器科・耳鼻科における疾患認知度の向上が重要であると考えられた。

#### E. 結論

マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の身体所見は、互いにオーバーラップするため、臨床所見のみからの鑑別は困難な場合が多い。特に、非典型例については、診断における遺伝学的検査の重要性が改めて示された。

今後、さらに遺伝学的検査を推進することにより、こうした非典型例の症例を増やし、genotype-phenotype 解析による臨床像の検討

を行うことが、早期診断・適切な早期介入に結びつき、患者のQOLの向上につながると考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Renard M, Francis C, Ghosh R, Scott AF, Witmer PD, Ades LC, Andelfinger GU, Arnaud P, Boileau C, Callewaert BL, Guo D, Hanna N, Lindsay ME, Morisaki H, Morisaki T, Pachter N, Robert L, Van Laer L, Dietz HC, Loeys BL, Milewicz DM, De Backer J: Clinical Validity of Genes for Heritable Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection. J Am Coll Cardiol 72: 605-615, 2018.
- 2) Yokoo K, Yamada G, Chiba H, Ishikawa A, Morisaki H, Saijo H, Kudoh S, Kitamura Y, Hirokawa N, Miyajima M, Watanabe A, Takahashi H: A new ENG mutation in a Japanese family with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations. Respir Med Case Rep 25: 73-77, 2018.
- 3) Schepers D, Tortora G, Morisaki H, MacCarrick G, Lindsay M, Liang D, Mehta SG, Hague J, Verhagen J, van de Laar I, Wessels M, Detisch Y, van Haelst M, Baas A, Lichtenbelt K, Braun K, van der Linde D, Roos-Hesselink J, McGillivray G, Meester J, Maystadt I, Coucke P, El-Khoury E, Parkash S, Diness B, Risom L, Scurr I, Hilhorst-Hofstee Y, Morisaki T, Richer J, Desir J, Kempers M, Rideout AL, Horne G, Bennett C, Rahikkala E, Vandeweyer G, Alaerts M, Verstraeten A, Dietz H, Van Laer L, Loeys B: A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3. Hum Mutat 39: 621-634, 2018.
- 4) Regalado ES, Mellor-Crummey L, De Backer J, Braverman AC, Ades L, Benedict S, Bradley TJ, Brickner ME, Chatfield KC, Child A, Feist C, Holmes KW, Iannucci G, Lorenz B, Mark P, Morisaki T, Morisaki H, Morris SA, Mitchell AL, Ostergaard JR, Richer J, Sallee D, Shalhub S, Tekin M, Estrera A, Musolino P, Yetman A, Pyeritz R, Milewicz DM: Clinical history and management recommendations of the smooth muscle dysfunction syndrome due to ACTA2 arginine 179 alterations. Genet Med 20: 1206-1215, 2018.
- 5) Hibino M, Sakai Y, Kato W, Tanaka K, Tajima K, Yokoyama T, Iwasa M, Morisaki H, Tsuzuki T, Usui A: Ascending Aortic Aneurysm in a Child With Fibulin-4 Deficiency. Ann Thorac Surg 105: e59-e61, 2018.
- 6) Fujiki R, Ikeda M, Yoshida A, Akiko M, Yao Y, Nishimura M, Matsushita K, Ichikawa T, Tanaka T, Morisaki H, Morisaki T, Ohara

O: Assessing the Accuracy of Variant Detection in Cost-Effective Gene Panel Testing by Next-Generation Sequencing. J Mol Diagn 20: 572-582, 2018.

- 7) Seike Y, Minatoya K, Matsuda H, Ishibashi-Ueda H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J: Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019 ( epub ahead of print).
- 8) Balasubramanian M, Verschueren A, Kleevens S, Luyckx I, Perik M, Schirwani S, Mortier G, Morisaki H, Rodrigus I, Van Laer L, Verstraeten A, Loeys B: Aortic aneurysm/dissection and osteogenesis imperfecta: Four new families and review of the literature. Bone 121: 191-195, 2019.
- 9) 森崎裕子: Marfan 症候群. 医学のあゆみ 268: 782-788, 2019.

## 2. 学会発表

- 1) Morisaki H, Horiuchi M, Hibino M, Sakai Y, Seki R, Kosaki K & Morisaki T: Autosomal recessive cutis laxa syndrome with cardiovascular involvement. Annual Meeting of American Society of Human Genetics.(San Diego, USA) : 2018.10.16-20.
- 2) Morisaki H, Yamanaka I, Ohata T, Kosho T, Wakui K, Fukushima Y, Masuno M, Takahashi K, Watabe T, Morisaki T: TMEPAI mutation causes MFS/LDS-like phenotypes in two Japanese families. 10<sup>th</sup> International research symposium on Marfan syndrome and related disorders.(Amsterdam, the Netherlands) 2018.5.3-5
- 3) 森崎裕子、森崎隆幸、藤木亮次、小原収 : 遺伝性大動脈瘤・解離の遺伝学的検査: 保険診療としての検査体制整備に向けた試み: 第42回日本遺伝カウンセリング学会(仙台): 2018.6.29.
- 4) 森崎裕子: 網羅的ゲノム解析における Incidental Findings(IF)/Secondary Findings(SF)に関する諸問題: 第22回日本心不全学会学術集会(東京)シンポジウム: 2018.10.11
- 5) Comprehensive Approach for the Patients with Genetic Aortic Disorders : Morisaki H: 第49回日本心臓血管外科学会学術総会(岡山)シンポジウム : 2019.2.111.

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