

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

「エーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群の診断と臨床情報採集、
先天異常症候群、疾患ガイドラインの改定、疾患レジストリ作成」

研究分担者 森崎裕子
榊原記念病院 臨床遺伝科 医長

研究要旨

血管型エーラス・ダンロス症候群・マルファン症候群は、細胞外マトリックスを構成するタンパクの遺伝子異常により発症する先天性結合組織異常である。ともに青年期以降に大動脈解離をはじめとする心血管系イベントを発症するリスクが高い疾患であるが、診断が遅れ、致死性イベントの発症ではじめて診断される、という例も少なくない。一方、身体所見や一部の心血管症状のみから、遺伝子診断を経ずにエーラス・ダンロス症候群・マルファン症候群と誤診されている例も少なくない。両疾患の確定診断に必要な遺伝学的検査は保険収載されていることから、本研究では、遺伝学的検査に結びつけるために有用な臨床情報を、遺伝学的検査で診断が確定した患者の臨床情報を収集・解析することにより検討を行った。

研究協力者：小原 収 かずさ DNA 研究所

A. 研究目的

エーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群は、いずれも結合組織における細胞外マトリックスを構成するタンパクの遺伝子異常により、結合組織の脆弱性に起因する諸症状を呈する先天性疾患である。特に、血管型エーラス・ダンロス症候群とマルファン症候群は、青年期以降に大動脈解離をはじめとする心血管系イベントを発症するリスクが高いが、小児期には特徴的の症状が乏しいため、診断が遅れ、致死性イベントの発症ではじめて診断される、という例も少なくない。一方で、希少疾患であるがゆえ、身体所見や一部の血管症状のみから、遺伝子診断を経ずにエーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群と誤診されている例も少なくない。さらに、最近では、これらに臨床症状が酷似するも、経過が異なるロイス・ディーツ症候群などの類縁疾患の存在も判明してきている。本研究では、類縁疾患も含めて、遺伝学的検査で診断が確定した患者の臨床情報を収集し、遺伝学的検査に結びつけるために有用な臨床情報、および、診断基準や難病対策における重症度分類に有用な情報を得ることを目的とする。

B. 研究方法

今年度は、先行研究から継続している「マルファン症候群等の若年性・家族性動脈疾患の病因解明のための遺伝子解析」研究において、遺伝学的検査により診断が確定したマルファン症候群および血管型エーラス・ダンロス症候群患者の自験例を対象に、マルファン症候群では診断基準との整合性について、血管型エーラス・ダンロス症候群では生下時から診断時までの血管外合併症について検討した。なお、臨床情報は、匿名化データベースの情報を元に解析した。

(倫理面への配慮)

「マルファン症候群等の若年性・家族性動脈疾患の病因解明のための遺伝子解析」としての研究同意を得ている。

C. 研究結果

1) マルファン症候群の診断基準との整合性について

マルファン症候群の診断は、改訂ゲント基準にしたがい、①大動脈基部病変、②水晶体偏位、③全身徴候スコア、④*FBNI*遺伝子の病原性変異、から総合的に判定されるが、*FBNI*遺伝子

の病原性変異を認めた患者発端者244例のうち、①②③のすべての臨床所見を認めたものは55例(22.5%)であった。①②で臨床診断に至ったものは25例(10.2%)、①③は100例

(41%)であり、最終的に診断のために④の遺伝子診断を必要としたものは、67例(27.4%)であった。ただし、①の大動脈基部病変は小児期における診断は難しいことから、②③からマルファン症候群を疑い、①の精査、あるいは遺伝子診断を行うことが、早期診断・早期治療介入につながると思われた。

一方、類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群は、しばしば、マルファン症候群の臨床的診断基準を満たすことが知られており、改訂гент基準でも、「水晶体偏位を認めない場合には、ロイス・ディーツ症候群、エーラス・ダンロス症候群を鑑別すべき」とされている。今回、遺伝学的検査でロイス・ディーツ症候群と診断された患者(自験例87例)のうち22例(25.3%)が、前述の改訂гент基準の①③を満たしており、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群の鑑別における遺伝学的検査の重要性が改めて示された。

2) 血管型エーラス・ダンロス症候群の血管外合併症について

自験例56例の解析では、周産期合併症として、早期破水5例(8.9%)、生下時合併症として、先天性心疾患5例(8.9%)、内反足3例

(5.3%)、停留精巣2例(7.7%)、先天性幽門狭窄2例(3.6%)、その他、両側股関節脱臼、鼠径ヘルニア、各1例を認めた。小児期以降の合併症としては、気胸・血気胸13例

(23.2%)、消化管穿孔・虚血10例

(17.9%)、腱靭帯・関節損傷7例(12.5%)、筋肉内出血・血腫6例(10.7%)を認めた。特に、気胸・血気胸については、20歳以下の発症が8例(14.3%)、うち6例(10.7%)は、初発の重篤合併症として発症しており、若年期の喀血や咯血を伴う気胸を認めたときには、血管型エーラス・ダンロス症候群も鑑別におく必要があると思われた。

なお、主要合併症の発症から診断にいたる時間の平均は8.5年であった。

D. 考察

マルファン症候群は、大動脈病変を認めた症例については現行の診断基準が有効であるが、約四分の一の症例では、診断のための遺伝学的検査が必要とされる一方、水晶体偏位を認めない場合には、類縁疾患との鑑別のための遺伝学的検査が必須であることが改めて示された。

血管型エーラス・ダンロス症候群では、血管合併症の好発年齢は成人後である一方、血管外合

併症は、多くの場合、青年期以前より認めている。

特に、気胸・血気胸、消化管穿孔は、20歳以下で初発の合併症として認めることが多いことから、若年者にこれらの症状を認めたときには、血管型エーラス・ダンロス症候群を念頭に置いて家族歴聴取やその他の所見の検討を行い、疑われる場合には遺伝学的検査を行うことが、早期診断のためには重要であることが示された。今後は、遺伝学的検査を検討すべき患者を選別するための特異的的症状・所見についてさらなる検討が必要である。

E. 結論

遺伝学的検査で診断が確定した患者の臨床情報を検討した。

マルファン症候群および血管型エーラス・ダンロス症候群は、高率に大動脈解離などの重篤な血管合併症を発症する先天性結合織異常であるが、小児期の診断は難しく、成人後に重篤な合併症を発症して初めて診断される、という例も少なくない。一方、両疾患の類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群は、臨床型が多彩で、臨床診断からの鑑別は困難である。いずれの疾患も早期診断・早期介入が予後の改善につながることから、身体所見や家族歴から同疾患が疑われる症例に対しては、遺伝学的検査による確定診断が有効であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1)Mori R, Matsumoto H, Muro S, Morisaki H, Otsuki R. Loeys-Dietz Syndrome Presenting with Giant Bullae and Asthma. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2020;8(6):2058-9.

2)Seike Y, Matsuda H, Inoue Y, Sasaki H, Morisaki H, Morisaki T, Kobayashi J. The differences in surgical long-term outcomes between Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2020.

3)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. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2020;159(4):1214-20.e1.

4)Tanaka H, Kamiya CA, Horiuchi C, Morisaki H, Tanaka K, Katsuragi S, Hayata E, Hasegawa J, Nakata M, Sekizawa A, Ishiwata I, Ikeda T. Aortic dissection during pregnancy and puerperium: A Japanese nationwide survey. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2021;47(4):1265-71.

なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

5)森崎裕子:「遺伝情報と遺伝カウンセリング」循環器疾患の遺伝学的検査. 小児内科 2020;52(8):1071-4.

6)森崎裕子:マルファン症候群. 遺伝子医学. 2020;10(2):109-14.

7)森崎裕子:「診断・治療可能な遺伝性疾患を見逃さないために」マルファン症候群. 小児科臨床. 2020;73(5):757-62.

書籍

1)森崎裕子:遺伝子診断. 2020 年改訂版 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン診療ガイドライン. 日本循環器学会/ 日本心臓血管外科学会/ 日本胸部外科学会/ 日本血管外科学会(ed). 日本循環器学会. 2020:138-41.

2. 学会発表

1) Hiroko Morisaki, Takayuki Morisaki: “Clinical features in adolescence among genetically confirmed vascular Ehlers-Danlos syndrome in Japanese: A retrospective study”. The Annual Meeting of The Society of Human Genetics 2020(USA (web)): 2020, Oct 26th.

2) 森崎裕子:「遺伝性大動脈疾患：診断と遺伝学的検査」：第 48 回日本血管外科学会 (web)2021.3.27

3) Hiroko Morisaki, Takayuki Morisaki: “Clinical Spectrum of Heritable Aortic Aneurysm and Dissection: Genotype and Phenotype Analysis of 481 Patients in Japan”：第 85 回日本循環器学会(横浜(オンライン)) 2021.3.27

4) 森崎裕子:「血管型 Ehlers-Danlos 症候群の臨床：血管外合併症を中心に」：(web) 2020.12.12

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得