

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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 科長

### 研究要旨

血管型エーラス・ダンロス症候群、マルファン症候群およびその類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群は、細胞外マトリックスを構成するタンパクあるいはその制御分子の遺伝子異常により発症する先天性結合組織異常であり、いずれも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。これらの疾患では、心血管合併症の罹患範囲や経過、血管外合併症などでは異なる点も多いため、遺伝子ごとの特徴をふまえた適切な対応のためには遺伝子診断が必須とされる。一方、これらの疾患は、臨床症状における共通点が多いため、身体所見や一部の心血管症状のみから鑑別をすることはしばしば困難であったが、2016年に遺伝学的検査が保険収載されたこともあり、近年は、遺伝学的検査の併用による早期の確定診断が可能になってきた。一方、遺伝学的検査の普及により、同じ遺伝子に病原性変異が検出されても、心血管系の合併症は重症例から比較的軽微な例まであり、遺伝子型・表現型の相関にも注目が集まりつつある。

これらの3疾患のうち、今年度は、マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群について、遺伝学的検査で診断が確定している患者の臨床情報を再検討し、難病指定における診断基準および重症度判定の改訂につなげた。

また、近年、大動脈解離発症後の適度な運動が、その後の予後改善に効果がある、という報告がでてきているが、それについても、当院の症例をもとに検討した。

### 研究協力者：

小原 収 かずさ DNA 研究所  
中山 敦子 榊原記念病院内科

### A. 研究目的

血管型エーラス・ダンロス症候群・マルファン症候群およびその類縁疾患であるロイス・ディーツ症候群は、細胞外マトリックスを構成するタンパクあるいはその制御分子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。一方、これらの疾患の症状としては、心血管系をはじめとし、側弯・胸郭異常などの骨格症状や関節過可動性などの関節症状、肺合併症など多彩であり、かつ、共通する点もおおい。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、昨年度に引き続き、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、ロイス・ディーツ症候群患者の自験例を対象に、診断基準との妥当性について検討した。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) マルファン症候群およびロイス・ディーツ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、改訂セ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259例のうち、①②③のすべての臨床所見を認めたものは55例(21.2%)であった。①②のみで臨床診断に至ったものは25例(9.7%)、①③のみは93例(39.8%)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、86例(33.2%)であった。

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、改訂セント基準でも、「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。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93例)のうち36例(38.7%)が、前述の改訂セント基準の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。

また、これらの2疾患における大動脈基部病変の合併率は、マルファン症候群で94.3%、ロイス・ディーツ症候群I&II型(LDS1/2)で95%、ロイス・ディーツ症候群III型(LDS3)で75%と高く、大動脈基部病変に対する管理が重要であることが示されるとともに、重症度を考える上でも、大動脈合併症は重視すべきことが示された。

2) まれな遺伝子型(*TGFB2/TGFB3*)のロイス・ディーツ症候群の臨床症状について

ロイス・ディーツ症候群(LDS)の原因遺伝子のうち、代表的なものは、*TGFBR1*(LDS1)、*TGFBR2*(LDS2)、*SMAD3*(LDS3)であり、今回の解析でも、これらの疾患が、LDS患者92名のうち、それぞれ、34名(37%)、27名(29%)、17名(18%)を占めているが、それ以外に、*TGFB2*(LDS4)8名、*TGFB3*(LDS5)4名が遺伝子診断されている。これらの亜型については、一般的に、心血管合併症の頻度がLDS1~3に比べ低いとされるが、今回の解析において、このうち、*TGFB2*遺伝子異常による場合は、大動脈病変が軽度であっても、重度の心臓弁異常や関節過可動性が強く現れる症例があることが示された。

3) マルファン症候群患者における運動療法の有効性解析に向けての予備研究

マルファン症候群による大動脈病変の病態は、大動脈中膜の組織、特に弾性線維を中心とする結合組織の脆弱性にあることから、運動等による血圧上昇刺激を避けるべき、とされてきた。一方、最近の研究では、大動脈瘤・解離の予後改善に、適度の有酸素運動が有効とされ、大動脈瘤・解離術後の大血管リハビリテーションでも、運動療法プログラムが取り入れられている。マルファン症候群についても、少なくともモデルマウスの実験では、適度な運動は予後改善に効果がある、という結果がでていることから、マルファン症候群の患者に運動を推奨すべきか否かについては、意見が統一されていない。

こうした状況をふまえ、当院では、予備研究として、心血管疾患で当院に入院したマルファン症候群患者75例において、退院後も外来で運動療法を継続した症例と、運動療法を継続しなかった症例を比較し、運動療法により有害事象が生じるか否かを調べた。その結果、血圧および脈拍コントロール下で運動療法を行っても、心血管イベントなどの有害事象の増加は認めなかった。今後、症例数をふやし、運動療法の安全性を確認するとともに、予後改善効果についても検証していく予定である。

## D. 考察

1) マルファン症候群およびロイス・ディーツ症候群の診断基準について：指定難病における診断基準改訂に際しての考察

マルファン症候群は、2015年7月に「難病法」における指定難病となり、医療費助成の対象疾患となったが、当時新たな疾患概念として確立しつつあったロイス・ディーツ症候群との鑑別が、当時一般的ではなかった遺伝子診断を要したことから、当初は、この2疾患を区別せず、マルファン症候群として包含する、という方針となり、それに合わせた難病指定のための診断を目的とした独自の診断基準が作成された。しかし、当初より、この2疾患を共通の診断基準で診断することは困難であることは明白であり、マルファン症候群とロイス・ディーツ症候群の混同を招く結果となっていた。今回、この問題点を解消するため、国際基準に基づいて、2疾患それぞれの診断基準により正しい診断がなされるように変更を行ったが、これにより、疾患ごとのより適切な管理に結びつくことが期待される。

2) ロイス・ディーツ症候群の診断および管理についての考察

ロイス・ディーツ症候群は、原因遺伝子として複数の遺伝子が含まれていることから、遺伝子ごとに症状がことなる傾向があることが次第に明らかになってきている。しかし、いずれの場

合も、大動脈基部病変に対する管理が重要であることに変わりはなく、重症度分類においても、大動脈合併症は重視すべきことが再確認された。

### 3) マルファン症候群患者における運動療法に関する考察

一般の大動脈瘤・解離患者に対する有酸素運動の予後改善効果は、マルファン症候群においても有効である可能性がある。今回の予備研究では、管理下での適度の有酸素運動は安全でありそれによる有害事象は認められないことが示された。

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## E. 結論

1) 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。この情報を難病指定のための診断基準に反映させることは有意義である。

2) マルファン症候群患者における運動療法は予後改善に結びつく可能性がある。そのためには、今後症例数を増やして、安全性を確認し、運動療法のプロトコール作りに向けた研究を進めていく必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kitayama K, Ishiguro T, Komiyama M, Morisaki T, Morisaki H, Minase G, et al. cA Japanese nationwide survey. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(4):1265-71.
2. Yokota T, Koiwa H, Matsushima S, Tsujinaga S, Naya M, Morisaki H, et al. Loeys-Dietz Cardiomyopathy? Long-term Follow-up After Onset of Acute Decompensated Heart Failure. Can J Cardiol. 2022;38(3):389-91.
3. 森崎 裕子. 臨床遺伝学・人類遺伝学誌上講義 遺伝的多様性と多因子疾患. 遺伝子医学. 2021;11(1):128-33.
4. 森崎 裕子. 【先天代謝異常症】結合組織異常症. 糖尿病・内分泌代謝科. 2021;53(4):409-15.

### 2. 学会発表

1. 森崎裕子, 遺伝性大動脈疾患：遺伝学的検査による早期診断と管理, 第 62 回日本脈管学会, 札幌(オンライン), 2021.10.15, 国内
2. Miyu Hayashida, Atsuko Nakayama, Hiroko Morisaki, Tomoki Shimokawa, Mamoru Nanasato and Mitsuaki Isobe, The Safety of Outpatient-Cardiac Rehabilitation for the Patients with Marfan Syndrome, 第 86 回日本循環器学会, 神戸(オンライン), 2022.3, 国内

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）