

## 167 マルファン症候群

### ○ 概要

#### 1. 概要

大動脈、骨格、眼、肺、皮膚、硬膜などの全身の結合組織が脆弱になる遺伝性疾患。結合組織が脆弱になることにより、大動脈瘤や大動脈解離、高身長、側弯等の骨格変異、水晶体亜脱臼、自然気胸などを来す。

#### 2. 原因

常染色体優性遺伝病であり、約 75%は両親のいずれかが罹患し、約 25%は突然変異で起こる。原因遺伝子は、フィブリリン1、TGF  $\beta$ 受容体1、2が判明しているが、それら以外の未解明の原因遺伝子の存在も疑われている。細胞骨格の構成物質であるフィブリリン1の異常により、全身の結合組織が脆弱になるとともに、TGF  $\beta$ シグナル伝達の過剰活性化が脆弱化に関与していることも指摘されている。

#### 3. 症状

大動脈瘤破裂や大動脈解離により突然死を来すことがある。突然死を来さなくても、大動脈弁閉鎖不全により心不全や呼吸困難を呈したり、大動脈解離ではショックに陥ることがある。骨格病変としては高身長、長指、側弯、漏斗胸などの胸郭形成不全等を呈する。その他、水晶体亜脱臼により視力の低下、自然気胸により呼吸困難などを呈する。

#### 4. 治療法

大動脈瘤、大動脈解離に対しては、人工血管置換術を行う。水晶体亜脱臼、重度の側弯、漏斗胸などに対しても手術が行われる。大動脈瘤、解離に対しては、降圧ならびに心拍数減少の目的にて、 $\beta$ ブロッカーによる薬物療法が行われてきたが、最近の TGF  $\beta$ の過剰活性化の知見から、TGF  $\beta$ を抑制する作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が行われることもある。

#### 5. 予後

主に心血管系の合併症により生命予後が左右される。

- ・解離性大動脈瘤は致命的となりうる。
- ・マルファン症候群における動脈の拡張は年齢とともに進行する。
- ・動脈瘤が拡大するにつれて、二次的な大動脈弁閉鎖不全を引き起こす場合がある。
- ・二次的に左心室の拡張や心不全を招く。

## ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 15,000～20,000 人
2. 発病の機構  
不明(原因不明又は病態が未解明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(本質的な治療法はない。種々の合併症に対する対症療法)
4. 長期の療養  
必要(発症後生涯継続又は潜在する。)
5. 診断基準  
あり(学会承認の診断基準あり)
6. 重症度分類
  1. 小児例(18 歳未満)  
小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。
  2. 成人例
    - 1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。
      - 1)心疾患があり、薬物治療・手術によっても NYHA 分類でⅡ度以上に該当する場合
      - 2)大動脈基部病変( $Z \geq 2$ )が認められる場合

## ○ 情報提供元

「マルファン症候群の診断基準に関する調査研究班」研究班

研究代表者 東京大学医学部附属病院・循環器内科 特任准教授 平田恭信

「先天異常症候群の登録システムと治療法開発をめざした検体共有のフレームワークの確立」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

「国際標準に立脚した奇形症候群領域の診療指針に関する学際的・網羅的検討」

研究代表者 慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授 小崎健次郎

### <診断基準>

確定診断例、臨床診断例を対象とする。

下記の主要臨床症状のうちいずれか1つを認め、原因遺伝子(*FBN1*、*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFB3* 遺伝子等)に変異を認めればマルファン症候群と診断が確定する。遺伝子診断が未実施ないし遺伝子変異を認めない場合もあり、下記の主要臨床症状のうち2項目を満たすか、マルファン症候群の家族歴を有して主要臨床症状1つを満たせば臨床診断される。

#### 主要臨床症状

1. 過伸展を伴う長い指、側弯、胸部変形等を含む身体所見
2. 水晶体亜脱臼・水晶体偏位等を含む特徴的眼科所見
3. 大動脈基部病変(20歳以上では大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大がZスコア $\geq 2.0$ 、20歳未満ではZスコア $\geq 3.0$ ) (※術後症例の基部病変については術前の状態を遡って診断することが可能)

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病の状態の程度に準ずる。

2. 成人例

1)~2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1)心疾患があり、薬物治療・手術によってもNYHA分類でⅡ度以上に該当する場合。

NYHA 分類

I 度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生じない。
II 度	軽度から中等度の身体活動の制限がある。安静時又は軽労作時には無症状。 日常労作のうち、比較的強い労作(例えば、階段上昇、坂道歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
III 度	高度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常労作のうち、軽労作(例えば、平地歩行など)で疲労、動悸、呼吸困難、失神あるいは狭心痛(胸痛)を生ずる。
IV 度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛(胸痛)が安静時にも存在する。 わずかな身体活動でこれらが増悪する。

NYHA: New York Heart Association

NYHA 分類については、以下の指標を参考に判断することとする。

NYHA 分類	身体活動能力 (Specific Activity Scale : SAS)	最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> )
I	6METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

※NYHA 分類に厳密に対応する SAS はないが、

「室内歩行2METs、通常歩行 3.5METs、ラジオ体操・ストレッチ体操4METs、速歩5~6METs、階段6~7METs」をおおよその目安として分類した。

2)大動脈基部病変(Z≥2)が認められる場合\* )。

注釈\*) 大動脈基部病変:大動脈基部径(バルサルバ洞径)の拡大(主要臨床症状3に示す Z スコアで判定)又は大動脈基部解離。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。