

## 循環器系疾患分野

### マルファン症候群

#### 1. 概要

大動脈、骨格、眼、肺、皮膚、硬膜などの全身の結合組織の機能変化による遺伝性疾患。結果として、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、自然気胸などをきたす。

#### 2. 疫学

人口 5,000 人に一人、本邦に約 20,000 人の患者と考えられている。

#### 3. 原因

常染色体優性遺伝による遺伝性疾患であり、約 75% は親からの遺伝、約 25% は出生時の突然変異で起こる。原因遺伝子は FBN1 遺伝子である。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 $\beta$  の過剰活性化が大動脈など結合組織の脆弱化に関与すると指摘されている。

#### 4. 症状

心血管系、骨格、眼の症状があるが、すべての症状が揃うとはかぎらない。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。また、水晶体亜脱臼（偏位）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。心血管系では大動脈基部拡張、大動脈瘤、大動脈解離があり、大動脈弁閉鎖不全により心不全や呼吸困難を呈することもある。大動脈解離を生ずると突然死を来すことがあり、突然死を来さなくても、末梢臓器循環不全を呈することがある。

#### 5. 合併症

大動脈起始部瘤では、破裂、大動脈弁閉鎖不全や心不全を呈することがある。大動脈解離では、腎不全などの末梢臓器の循環不全を呈することがある。心臓弁膜機能障害がある場合は細菌性心内膜炎の危険性が高い。胸郭変形による呼吸困難。腰痛、関節脱臼。体型の悩みなどによる不安神経症など。

#### 6. 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、TGF $\beta$  の過剰活性化の知見から、TGF $\beta$  抑制作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与が推奨されるようになっている。

#### 7. 研究班

大動脈の遺伝性難治性疾患に関する調査研究班（マルファン症候群）

## 循環器系疾患分野

### ロイス・ディーツ症候群

#### 1. 概要

ロイス・ディーツ症候群は TGFBR 遺伝子変異による遺伝性結合織疾患として、近年、新規に提唱された疾患で、大動脈病変を主に、心血管系、骨格系、皮膚他にも特徴的な症状を伴う全身性の遺伝性結合織疾患である。臨床像は、マルファン症候群などに類似の骨格系病変を主とする症例から、遺伝性大動脈瘤のみを呈する症例まで幅広いが、大動脈瘤・解離・動脈蛇行などの血管病変はほとんどの症例で認める。現時点では、確定診断には遺伝子解析が必須である。類縁の結合織疾患と所見の共通点が多く、疾患認知度も低いため、異なる臨床診断がなされている症例が多い。なお、ロイス・ディーツ症候群は他の類縁疾患に比べて若年で大動脈瘤や動脈解離の発症が多いといわれ、若年期からの慎重な心血管系管理が大切と考えられる。

#### 2. 疫学

患者数、発症率は不明であるが、マルファン症候群より少なく、本邦で 2000—3000 人程度。

#### 3. 原因

TGF $\beta$  受容体（1 型あるいは 2 型）遺伝子の変異（機能異常）が病因である。発症機序は不明。TGF $\beta$  シグナル伝達異常（機能亢進）による血管平滑筋機能維持およびリモデリング障害との説もある。

#### 4. 症状

主症状は、血管系症状（脳・胸・腹部動脈の動脈瘤・解離・血管蛇行）と骨格系所見（漏斗胸または鳩胸、側彎、弛緩性関節、クモ状指趾、先天性内反足）であるが、必ずしも骨格型所見の顕著でない症例も少なくない。血管病変は大動脈に限定せず、脳動脈を含む中小動脈にも認めることが多い。特徴的顔貌（眼間解離、二分口蓋垂・口蓋裂、頭蓋骨早期癒合症）や、特徴的皮膚所見（ピロード状で透過性の皮膚、アザがしやすい、広範で萎縮性の瘢痕）も高頻度に認める。その他、先天性心奇形、斜視、頸椎不安定症などを認めることがある。大動脈基部拡張、大動脈瘤・解離、側彎、脊髄硬膜拡張、クモ状指などから、マルファン症候群との鑑別が問題となるが、水晶体亜脱臼（偏位）は通常みられず、高身長を認めない例が多い。マルファン症候群の診断基準（旧гент基準）を満たす症例もあり、ロイス・ディーツ症候群に特徴的な所見の確認と遺伝子検査による鑑別が重要である。

#### 5. 合併症

大動脈解離による急性循環不全。大動脈弁閉鎖不全等による心不全。女性では、妊娠～産褥期の急性大動脈解離や子宮破裂。大動脈解離については、他の類縁疾患に比べ、より若年発症の傾向があり、大動脈基部拡張がより軽度であっても解離を生ずる傾向が指摘されている。

#### 6. 治療法

大動脈瘤、慢性大動脈解離に関しては内科的に降圧剤による血圧コントロールが行われるが、大動脈弁閉鎖不全（逆流）、解離の予防、急性大動脈解離に対しては、弁置換術、大動脈置換術などの外科的治療が選択される。TGF $\beta$  抑制作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与の効果があるとの報告もある。口蓋裂、斜視、頭蓋骨早期癒合に対しては、外科的修復。頸椎不安定症、側彎症、内反足に対しては固定術あるいは整形外科的修復。

#### 7. 研究班

大動脈の遺伝性難治性疾患に関する調査研究班（ロイス・ディーツ症候群）

## 循環器系疾患分野

### 血管型エーラス・ダンロス症候群

#### 1. 概要

血管型エーラス・ダンロス症候群は結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患のうち、血管を含む組織脆弱性を特徴とする比較的稀な疾患である。

#### 2. 疫学

推定患者数は本邦で 400~2000 人程度、推定頻度は約 1/数万人とされている。

#### 3. 原因

血管を含む全身に発現するⅢ型コラーゲン分子の機能異常に基づく疾患である

#### 4. 症状

薄く透けて見える皮膚，易出血性，特徴的な顔貌，動脈・腸管・子宮の脆弱性を特徴とする。罹患成人の 70%で，血管の破裂や解離，消化管穿孔や臓器破裂が主症状となる。動脈破裂は動脈瘤，動静脈ろう，動脈解離に続発することもあれば，自然に発生することもある。新生児では内反足や先天性股関節脱臼を呈することがある。小児期にはそ径ヘルニア，気胸，反復性関節脱臼や亜脱臼がよくみられる。罹患女性の妊娠では患者は分娩前後の動脈破裂または子宮破裂の危険性がある。

#### 5. 合併症

新生児期には、内反足，先天性股関節脱臼を認めることがある。小児期には，そ径ヘルニア，気胸，繰り返す関節脱臼（または亜脱臼）を認めることがあるが気付かれない場合が多い。易出血性，円錐角膜，歯周病，静脈瘤の報告がある。成人期には，血管の破裂や解離，消化管穿孔，臓器破裂が生ずるが，劇的に何の前触れもなく発症し，脳卒中とその神経学的後遺症，急性腹症，後腹膜出血，分娩時の子宮破裂，ショック状態、突然死となる場合がある。女性罹患者の妊娠では，分娩前後の動脈破裂や子宮破裂を認めることがある。

#### 6. 治療法

初期診断時には動脈病変の評価を行う。トラブル発症時には慎重な評価と治療（できる限り保存的に、進行性の場合には血管内治療を考慮）を行う。消化管破裂の場合には迅速な手術が必要である。動脈や消化管の合併症、他の病変に対する手術が必要な場合には，侵襲や探索を最小限にすることが望ましい。最近、 $\beta$ 遮断薬（セリプロロール）の有効性（合併症のリスク軽減）が報告されているが、根本的な治療法はまだない。

#### 7. 研究班

大動脈の遺伝性難治性疾患に関する調査研究班（血管型エーラス・ダンロス症候群）

## 循環器系疾患分野

### 家族性胸部大動脈瘤・解離

#### 1. 概要

胸部大動脈瘤及び解離のうち、マルファン症候群など結合組織異常、身体的特徴を呈さないが家族性集積性のある家族性大動脈瘤・解離。遺伝子変異が病因として報告されている。発症部位・年齢は同一家族内でも必ずしも一定でなく、情報集積、病因探索、診断法・治療法開発が必要な疾患である。

#### 2. 疫学

日本独自の統計はないが、10万人に1-2人程度と思われる。

#### 3. 原因

家族性大動脈瘤には様々な遺伝子異常が関与し、遺伝形式も常染色体優性が多いが劣性遺伝もあり、浸透率のばらつきがある。現在までに複数の病因遺伝子（領域）が知られている。マルファン症候群やロイス・ディーツ症候群等近縁疾患との異同、関連性、病態の差異については、さらに今後の検討が必要な疾患である。

#### 4. 症状

解離や瘤に伴う合併症や偶然に画像的に発見される大動脈瘤。発症年齢は身体所見の明かなマルファン症候群に比して遅いとの報告があるが必ずしも一定しない。動脈の病変は上行大動脈の瘤・解離だけでなく、下行大動脈の瘤・解離、腹部大動脈、脳動脈やその他の動脈瘤の併発、血管蛇行の報告がある。遺伝形式として常染色体優性遺伝だけでなく、劣性遺伝、伴性遺伝もあり、新規遺伝子変異が原因の場合があるために、家族内発症が明らかでないことがある。

#### 5. 合併症

殆どの大動脈瘤患者は診断時に無症状であるが次の様な症状合併症を起こしうる。大動脈基部拡張により大動脈弁不全を生ずればうっ血性心不全となり、瘤の拡大により気管や食道を圧迫すれば、咳嗽・息切れ、反復性の肺炎、嚥下困難を生ずることがある。瘤の拡大により、瘤破裂・解離を来すことがある。

#### 6. 治療法

拡大した動脈瘤に対しては人工血管置換術が行われる。内科的には降圧薬治療を行い、 $\beta$  ブロッカーの有用性が示されているが、病因により効果に違いのある可能性がある。

#### 7. 研究班

大動脈の遺伝性難治性疾患に関する調査研究班（家族性胸部大動脈瘤・解離）