Marfan 症候群の臨床診断：より簡便な診断基準

前田 潤

慶應義塾大学医学部小児科

Clinical Diagnosis of Marfan Syndrome Using Revised Ghent Nosology

Jun Maeda

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

背が高くやせている、手足が長い、側彎、漏斗胸など骨格系症状から、あるいは家族歴や心大血管疾患の既往歴から Marfan 症候群(MFS)が疑われ、大動脈弁輪部拡張(AAE)や、僧帽弁逸脱(MVP)・閉鎖不全の鑑別を依頼される

小児循環器医が MFS に関与する契機として、このようなシナリオが多いのではないだろうか。心大血管病変に加え、MFS の原因遺伝子である *FBNI* の変異が判明すれば、MFS と確定診断することが可能である。しかし、*FBNI* 遺伝子解析は、G-banding 法や FISH 法などの染色体検査のように検査会社に依頼することはできず、研究室レベルで行われているのみである。したがって、現状では、MFS の診断は各器官の症状から臨床的に行わざるを得ない。冒頭で述べたような骨格系症状は MFS を疑う端緒となるが、MFS に類似した表現型を呈する結合組織疾患は複数あり、その鑑別には臨床症状に基づいた診断基準が必要となる。従来用いられてきた Ghent 診断基準(旧基準)¹⁾は、各器官にわたる大症状、小症状の組み合わせから MFS の診断に至るものであるが、小児循環器医が多忙な外来診療で、多岐にわたる身体所見を一つ一つ診断基準と照合しながら診断することは現実的ではない。臨床遺伝専門医に相談できる体制が整っていない施設では、なおさら診断に時間と手間を要することが予想される。

2010 年に改訂された Ghent 基準(改訂基準)²⁾では、小野らが論文の中で述べているように³⁾、AAE、水晶体脱臼(EL)がより MFS に特異的な症状として重きがおかれ、これら 2 つの症状があれば MFS と診断されることになった。MFS の臨床診断に至る過程がより明確、簡便になったといえる。旧基準で詳細に記載されていた骨格系症状は、systemic features として分類、点数化され、合計点が 7 点以上の場合、AAE と組み合わせて MFS と診断されるという扱いになり、AAE、EL より優先順位が下がった印象である。MFS にしばしば認められ、僧帽弁閉鎖不全を惹起する MVP についても、改訂基準では systemic features に分類されている。また、旧基準にあったアームスパン(指間長)/身長 > 1.05 の項目は、新基準では削除された。わが国では欧米諸国に比べて、この比率基準 1.05 を超える MFS 症例は、*FBNI* 遺伝子異常のある症例においても少ない(わが国 10 ~ 20% vs 欧米 55%)ことが報告されている^{4,5)}。人種間における症状差が診断に及ぼす影響をより少なくするという観点からも、新基準の妥当性が示唆される。なかには、AAE、EL の頻度や重症度も、アジア、欧米間で人種差があることを明らかにし、さらにアジア人種における診断基準の修正に言及した報告もある⁶⁾。今回小野らは、自施設の MFS 専門外来における多数症例で、旧基準とこの改訂基準による診断を比較し、より容易に MFS の臨床診断が可能になったことを述べており³⁾、私たち小児循環器医に改訂基準の有用性を再認識させている。MFS の臨床診断においては、冒頭で述べたような背が高い、手足が長いといった症状はむしろ非特異的で、AAE、EL を鑑別することが重要であり、臨床遺伝専門医のみならず、小児循環器医、眼科医の関与が不可欠であるといえる。

MFS と診断された症例においては、生命予後に大きく関与する AAE の進行予防が重要である。成人 MFS においては β 遮断薬 propranolol が AAE 進行予防に有用であるという前方視的な検討⁷⁾があり、現在 β 遮断薬が第 1 選択薬として使用される根拠になっているが、小児 MFS においては β 遮断薬 atenolol が AAE 進行を阻止できなかったという報告もある⁸⁾。また、*FBNI* がコードする結合組織蛋白フィブリリンが、シグナル伝達分子 TGF- β の機能を抑制すること、MFS モデルマウスや MFS 症例の血管平滑筋において TGF- β シグナルが亢進していること⁹⁾、そして小

野らも引用しているように、TGF- β を抑制するアンギオテンシン受容体拮抗薬 losartan の投与により、MFS モデルマウスの AAE 改善が認められ、 β 遮断薬よりもその効果が顕著であることが報告されている¹⁰⁾。 β 遮断薬がすでに投与されている小児 MFS18 症例において、losartan を追加投与した前方視的検討では、明らかな AAE 進行抑制効果が認められた¹¹⁾。また、近年 18 歳以上の成人 MFS 233 症例を対象とした前方視的無作為試験においても、losartan 追加投与による同様の効果が示された¹²⁾。現在、2007～2011 年まで、atenolol と losartan の AAE 進行抑制効果を比較するために多施設による無作為臨床試験¹³⁾が行われ、その結果が待たれている。対象は 600 例以上に及び、平均年齢は 11.2 歳で、18 歳未満の症例が 85% を占めており、小児 MFS の AAE 治療に関して、質の高いエビデンスとなることが予想される。この試験の結果により、losartan が AAE 予防、進行抑制の第 1 選択薬になる可能性があるが、試験期間中に早期打ち切りがなかった状況から、atenolol を凌駕する著明な効果は得られていないという推測もある¹⁴⁾。

改訂基準では、AAE、EL と並び、*FBNI* 遺伝子異常も診断項目にあげられている。しかしながら、*FBNI* 遺伝子は 65 個のエクソンから構成され、報告されている 600 以上の変異が全エクソンに分布していることから、遺伝子解析には多大な時間と労力を要する。そのため、先に述べたように、*FBNI* 遺伝子解析はスクリーニング検査としては行われていない。小野らが考察しているように、*FBNI* 遺伝子検査の普及は、MFS の診断精度向上に寄与すると予想されるが²⁾、現状では解析を行っている研究施設を探し、個別に検査を依頼するほかに、煩雑な手順を踏まなければならない。MFS のみならず、心血管疾患を呈する遺伝性疾患の診断に際し、遺伝学的検査を行っている施設、現在検査依頼が可能か、可能であれば検体種、送付方法や費用等の項目について全国的に網羅したリストの作成が望まれる。筆者の所属する日本小児循環器学会心血管疾患の遺伝子疫学委員会においても重要な研究課題の一つであり、現在検討を重ねている。

【参考文献】

- 1) De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; **62**: 417-426
- 2) Loyes BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2012; **47**: 476-485
- 3) 小野 博, 香取竜生, 犬塚 亮, ほか: 小児Marfan症候群における改訂Ghent基準の有用性. *日小児循環器会誌* 2014; **30**: 49-56
- 4) Akutsu K, Morisaki H, Takashita S, et al: Characteristics in phenotypic manifestations of genetically proved Marfan syndrome in a Japanese population. *Am J Cardiol* 2009; **103**: 1146-1148
- 5) 森崎裕子, 森崎隆幸: Marfan症候群－遺伝子変異・治療法についての最近の知見. *日小児循環器会誌* 2009; **25**: 594-599
- 6) Franken R, den Hartog AW, van de Riet L, et al: Clinical features differ substantially between Caucasian and Asian populations of Marfan syndrome. *Circ J* 2013; **77**: 2793-2798
- 7) Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al: Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1335-1341
- 8) Selamet Tierney ES, Fengold B, Printz BF, et al: Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome. *J Pediatr* 2007; **150**: 77-82
- 9) Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al: Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; **33**: 407-411
- 10) Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; **312**: 117-121
- 11) Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al: Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008; **26**: 2787-2795
- 12) Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al: Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013; **34**: 3491-3500
- 13) Larco RV, Guey LT, Dietz HC, et al: Characteristics of children and young adults with Marfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenolol and losartan therapy. *Am Heart J* 2013; **165**: 828-835
- 14) Couzin-Frankel J: Medicine Frightening risk of Marfan syndrome, and potential treatment, elucidated. *Science* 2011; **332**: 297