Loeys-Dietz 症候群

森崎 裕子, 森崎 隆幸

国立循環器病研究センター研究所分子生物学部

Keywords :

Loeys-Dietz syndrome, *TGFBR1*,
TGFBR2, TGF- β signaling pathway,
Marfan syndrome

Loeys-Dietz Syndrome

Hiroko Morisaki, Takayuki Morisaki

Department of Genetics and Bioscience, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

Loeys-Dietz syndrome (LDS) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by vascular (arterial tortuosity, aneurysms and/or dissections), craniofacial (hypertelorism, bifid uvula/cleft palate, craniosynostosis), and skeletal manifestations (pectus excavatum or pectus carinatum, scoliosis, joint laxity, arachnodactyly, talipes equinovarus); however, not all symptoms are always present in patients. Clinical features possibly overlap with Marfan syndrome, but the most characteristic feature of LDS is aggressive and widespread arterial aneurysms throughout the arterial tree, which needs frequent echocardiography or CT/MRA examinations and early therapeutic intervention. LDS is best managed with a multidisciplinary team of specialists, including pediatric and adult cardiologists, cardiothoracic surgeons, orthopedists and medical geneticists. The genes responsible for LDS are *TGFBR1* and *TGFBR2*, and *SMAD3* and *TGFB2* are also involved in LDS-related phenotypes. These genes are all related to the TGF- β signaling pathway.

要 旨

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は、動脈瘤 / 解離、蛇行性血管などの血管症状、特徴的顔貌 (眼間開離、二分口蓋垂 / 口蓋裂、頭蓋骨早期癒合)、および種々の骨格症状 (漏斗胸、鳩胸、側彎、関節過可動、クモ状指、内反足) を呈する常染色体優性遺伝性の全身性結合組織異常である。症例による症状の幅は広く、また必ずしも前記すべての症状を伴うとは限らないが、何らかの血管症状をほぼ全例で認める。Marfan 症候群 (MFS) に酷似した臨床症状を呈する症例も多く、MFS と診断されている場合も少なくないが、MFS に比し、より若年期からの大動脈基部拡大と、より広範な動脈瘤形成 / 解離の傾向があり、乳幼児期から循環器科の積極的介入が求められることも多い。また、治療管理においては、循環器科、整形外科、形成外科、遺伝科の各専門医を含むチームアプローチが必要である。原因遺伝子は、*TGFBR1* および *TGFBR2* であるが、ほかの TGF- β シグナル伝達系分子である *SMAD3* や *TGFB2* 遺伝子の異常によっても類似の症状を呈することがわかり、これらも LDS の重型とされている。

はじめに

Loeys-Dietz 症候群 (LDS) は、2005 年に Marfan 症候群 (MFS) 類似の血管系および骨格系病変を主症状とする、常染色体優性遺伝性の全身性結合組織疾患として新たに提唱された疾患概念である¹⁾。論文報告時の 3 主徴

は、「動脈蛇行」「眼間開離」「二分口蓋垂」とされていたが、当初より、小児期からの大動脈基部の高度拡大と若年期での大動脈解離が重要視されており、MFS 以上に循環器科の積極的な介入が求められているため、小児循環器領域においても知っておくべき重要な症候群の一つである。

特別寄稿：第 13 回日本小児心血管分子研究会指定講演より

2013 年 12 月 20 日受付 別刷請求先：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

2014 年 3 月 11 日受理 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部 森崎 裕子

概念・歴史的経緯

LDS とよく対比される MFS は、骨格症状(クモ状指趾、高身長、側彎、漏斗胸・鳩胸)、水晶体偏位、大動脈病変(基部拡張・瘤・解離)を主症状とする全身性結合組織疾患で、*FBNI* 遺伝子(15q21)の変異による常染色体優性遺伝病である。以前より、MFS に酷似した臨床像を呈するも、水晶体亜脱臼が認められず、*FBNI* とは異なる座位(3p24)と連鎖を示す常染色体優性遺伝の遺伝性症候群が知られており、2 型 MFS とされていた。2004 年、2 型 MFS の原因遺伝子が、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF- β)に対する II 型受容体をコードする *TGFB2* 遺伝子であることが、水口らにより明らかにされ²⁾、さらに翌年、Loeys および Dietz により、*TGFB2* のみならず、TGF- β I 型受容体遺伝子(*TGFB1*)の変異でも類似の臨床像を呈することが示された¹⁾。これらの遺伝子変異を有する症例では、MFS 同様、大動脈瘤・解離、側彎、クモ状指などの臨床像を呈するが、MFS とは異なり、眼間開離、口蓋裂/二分口蓋垂などの特徴的な顔貌や、全身血管の蛇行、頭蓋骨縫合早期癒合、先天性心疾患、精神運動発達遅滞などの合併をしばしば認めたことにより、新たな疾患概念として認められ、報告者 2 人の名を冠して、Loeys-Dietz 症候群と命名された。

その後、症例の遺伝子解析が進むにつれ、*TGFB1* および *TGFB2* の遺伝子変異を有する患者のなかには、特徴的な顔貌をあまり認めず、むしろ、血管型 Ehlers-Danlos 症候群(vEDS)類似の皮膚症状を呈する症例もあることがわかり、2006 年、従来の患者群を LDS1 型、後者の患者群を LDS2 型と分類することが提唱されたが³⁾、1 型・2 型の間に明確な分類基準はない。最近、同じ TGF- β シグナル伝達系分子である SMAD3 や TGF- β 2 をコードする遺伝子の変異によっても「動脈蛇行」「眼間開離」「二分口蓋垂」などの類似の臨床型を呈することが示され⁴⁻⁶⁾、これらも広義の LDS に加えられているが、臨床症状や経過は原因遺伝子によりやや異なる。2013 年現在の OMIM 分類では、*TGFB1* および *TGFB2* 遺伝子変異を有し、LDS に特徴的な「眼間開離」「二分口蓋垂」の所見を呈し顔貌異型性の強いものをそれぞれ LDS1A および LDS1B、同じ *TGFB1* および *TGFB2* 遺伝子変異によるが、特徴的顔貌に乏しくむしろ vEDS 類似の皮膚所見を呈するものを LDS2A および LDS2B、*SMAD3* 遺伝子変異によるものは LDS3、*TGFB2* 遺伝子変異によるものは LDS4 と分類されている。本稿でもこの分類に沿って概説するが、*SMAD3* および *TGFB2* 遺伝子変異によるものは 2 型

LDS とされ症例報告数も少ないため、特に記載がなければ *TGFB1* および *TGFB2* 遺伝子変異による LDS についての記述とする。

疫 学

TGFB1 および *TGFB2* などの TGF- β シグナル伝達系遺伝子の変異により発症する単一遺伝子病である。遺伝形式は常染色体優性遺伝であるため、罹患した親からは児の性別に関係なく 50% の確率で次世代に伝わる。LDS の約 25% は両親いずれかに由来する遺伝子変異により発症し、約 75% は新生突然変異によるとされている³⁾。親から遺伝した場合の遺伝的浸透率はほぼ 100% と考えられるが、症状および重症度については、同一家系内でも個人差が大きい。有病率は、症例報告もまだ少なく不明であるが、MFS が疑われた患者の約 5% が、遺伝子解析の結果 LDS であったという報告もある。

平成 21 ～ 23 年度の厚労省研究班の解析では、臨床的に MFS が疑われた患者の 12% が遺伝学的検査により LDS と判明しており、MFS の有病率が 5,000 ～ 10,000 人に 1 人であることを考えあわせると、数万から 20 万人に 1 人と推定される。原因遺伝子別では、*TGFB2* 遺伝子変異例が 70%、*TGFB1* 遺伝子変異例が 20%、*SMAD3* 遺伝子変異例が 5%、*TGFB2* 遺伝子例が 1% 程度とされるが、当院での解析では、*TGFB2* 遺伝子変異例と *TGFB1* 遺伝子変異例がともに 40% ではほぼ同数であり、*SMAD3* 変異例も 14% と比較的多かった。これは、LDS2A や LDS3 に分類される症例では、身体的特徴が乏しく未診断の症例が多いためと考えられた。

病因・病態

TGF- β シグナル伝達系分子の異常により発症する (Fig. 1)。TGF- β は、各種細胞の増殖・分化の調節に関わる多機能分泌因子であるため、このシグナル伝達系の異常により全身の結合組織に症状があらわれるが、なかでも血管系、顔貌、骨格系、皮膚の症状が特徴的である。遺伝子変異のほとんどは機能喪失型のミスセンス変異あるいは部分欠失変異であるにもかかわらず、組織解析では、下流の TGF- β シグナル系が亢進していることが多くの実験で示されている。MFS でも、原因遺伝子である *FBNI* のハプロ不全により TGF- β シグナル伝達系への抑制作用が不十分となることが病態生理の根幹にあるとされており、最近では TGF- β シグナル

Fig. 1 TGF- β signaling pathway genes.
Genes associated with LDS (*TGFBRI*, *TGFB2*, *SMAD3* and *TGFB2*) are members of the TGF- β signaling pathway as shown here. Fibrillin 1, coded by *FBN1* for Marfan syndrome, is also known to regulate TGF- β activity.

系の亢進がこれら2疾患に共通する病態であると考えられている。

臨床所見

1. 心血管系：大動脈瘤・中小動脈瘤・蛇行・先天性心疾患(PDA, VSD/ASD, BAV, ほか)

胸腹部大動脈の拡張または解離は、*TGFBRI* あるいは *TGFB2* 遺伝子変異による LDS1, LDS2 では 95% 以上、*SMAD3* 遺伝子変異による LDS3 でも 80% の患者で認められ、予後を考えるうえで最も重要な所見である。拡張部位は MFS と同様に大動脈基部(バルサルバ洞)を含んでいる場合がほとんどである (Fig. 2A) が、一部に基部拡張を伴わないまま下行大動脈の解離に至る症例も存在する。また、大動脈解離は、MFS に比べより小さい血管径で発症することが指摘されており、患者管理上、MFS との鑑別は重要である。

また、MFS では、病変部位は大動脈にほぼ限局しているのに対し、LDS では、上腸間膜動脈、鎖骨下動脈、総腸骨動脈 (Fig. 2B)、冠動脈、脳動脈など、あらゆる分枝動脈に及ぶのも特徴的である。血管の病理組織像では、弾性線維の断裂、エラスチン成分(弾性成分)の消失、中膜における無形基質成分の沈着を認める⁷⁾。これ

らの変化は、幼少児の手術症例でも認められることにより、弾性線維の破壊に伴う二次的な変化というより、弾性線維形成そのものが重度に障害されていると考えられる。なお、病理所見からだけでは、MFS との鑑別は難しい。

動脈蛇行は LDS における代表的所見であるが、必ずしも全例で認めるわけではない。しかし、動脈瘤形成が明らかでない若年期から認めることもあり診断的価値は高い (Fig. 2C)。頭頸部の動脈で認めることが多いため、LDS が疑われる患者では、頭頸部血管を含めた画像検査が勧められる。

先天性心疾患の合併は当初より指摘されており、報告例での合併頻度は 20～50% 程度であるが、当院での解析症例では 28% で、なかでも PDA, ASD が比較的多かった。心奇形自体は治療の対象にはならないことも多いが、心奇形合併による血行動態の変化が血管病変をより重症化させることもあり、注意が必要である。僧帽弁逸脱 (MVP) は、20～30% 程度に認められるという報告もある。当院の解析例でも 27% であり、MFS に比べると合併頻度は低い。*SMAD3* 遺伝子変異による LDS3 では MVP の頻度が 50% という報告もあるが、当院の解析例では 13 例中 1 例に認めたのみである。

Fig. 2 Vascular manifestations in LDS.

A: Aortic root dilatation (Φ60mm), B: Bilateral CIA aneurysm, C: Tortuosity of vertebral arteries

2. 特徴的顔貌：眼間開離，口蓋裂／二分口蓋垂 (Fig. 3A)，頭蓋骨縫合早期癒合による頭蓋変形 (Fig. 3B)，小顎・顎後退，頬骨低形成，眼裂斜下，青色強膜，斜視，高口蓋，叢歯，早老様顔貌など

眼間解離，口蓋裂／二分口蓋垂（軽症では分割線だけを認める幅広の口蓋垂の場合もある）は LDS に共通する特徴的な所見として強調される。当院の解析症例でも，それぞれ 91%，73% に認めた。これらの異形性の重症度と心血管系合併症の重症度が相関するという報告もある。ただし，これらの所見が MFS でも時にみられることには留意すべきである。

3. 骨格系：細長い指（クモ状指）（Fig. 3C），側彎，漏斗胸・鳩胸，先天性内反足 (Fig. 3D)，頸椎不安定症・頸椎骨奇形，関節過可動性，関節拘縮，扁平足など

クモ状指，側彎，漏斗胸・鳩胸，関節過可動性，などの骨格的特徴は MFS に類似するが，高身長は必ずしも伴わない。前記のうち，先天性内反足，頸椎不安定症・頸椎骨奇形，関節拘縮などは MFS では頻度の低い所見であることから，これらの所見を認めたときは LDS の可能性を念頭におく。ただし，骨格所見をほとんど認めない LDS 症例もある一方，MFS でも時にこれらの所見が認められることには留意すべきである。

SMAD3 遺伝子変異による LDS3 では，早期発症の骨関節症が特徴的であり，Aneurysms-Osteoarthritis Syndrome (AOS) ともいわれる。若年発症の変形性骨関節症に伴う指趾骨や脊椎骨の変形や骨折，骨端症，関節炎等を高頻度に認めるとされ，論文報告例ではほぼ全例で，当院の症例でも 40 歳以上の患者の 80% で認めた。好発部位は，脊椎骨，手指・手首，膝であるが，ほぼ全身の部位で罹患の可能性がある，手術が必要とされる場合も少なくない。

4. 皮膚：柔らかく，静脈血管が透けてみえる薄い皮膚，易出血性，ヘルニア，創傷治癒遅延など

これらは，*COL3A1* 遺伝子異常による vEDS ではよく認める所見であるが，LDS では vEDS に比しその程度は軽い。血管透過性の薄い皮膚は，小児期には特に眉間部で高頻度に認め，診断的価値が高いとされる。一方，MFS で高頻度に認める線条性皮膚萎縮は，比較的少ない。

5. その他

MFS の 60% で認める水晶体偏位はいずれのタイプの LDS でも認められず，鑑別診断上最も重要である。気胸は MFS 同様に認めることがあるが，合併頻度は低い。当初の論文報告では，精神発達遅滞が症状の一つにあげられていたが，現在では，頭蓋骨縫合早期癒合症や水頭症に伴う二次的なものと考えられており，通常，知能発達は正常である。女性の場合，MFS 同様に周産期における大動脈解離のリスクは高い。その他，LDS では vEDS 同様に子宮破裂の症例が報告されており，妊娠分娩時に特に注意すべき事項としてあげられている。しかし，実際には子宮破裂は稀であり，適切な心血管系管理下においては，多くの場合，妊娠・分娩は可能である。

[参考]原因遺伝子の違いによる臨床所見の比較 (Table 1)

診 断

臨床所見や家族歴より同疾患が疑われる場合には，遺伝子検査で診断を確定する。なお，多くの LDS 患者は，2006 年に設定された MFS の診断基準である Ghent 基準を満たすことから，従前には，MFS と診断されていた症例も多い。こうした状況を踏まえ，2010 年に

Fig. 3 Clinical features of LDS.
A: bifid uvula, B: craniosynostosis, C: arachnodactyly, D: talipes equinovarus

Ghent 基準の改訂が行われ、MFS と LDS が鑑別されるに至っている⁸⁾。

- ・水晶体偏位(MFS との鑑別)
- ・斜視

診断後の評価

1. 心血管系

(1)心臓超音波検査

大動脈基部径の拡大、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁逸脱・逆流の有無を調べる。基部拡張の評価は、体表面積に対応した基準値をもとに算出したZ値で行うことが推奨されている⁹⁾。

(2)造影CT または MRA

胸腹部大動脈から分枝動脈に至る全身の動脈系についてスクリーニングを行う。動脈蛇行は、診断上有用な所見であるが、脳血管および頸部血管で認められることが多い。

2. 骨格系

以下の評価を行う(X線撮影・CT・MRI)。

- ・漏斗胸・鳩胸、側彎、扁平足
- ・頭蓋骨縫合早期癒合
- ・頸椎不安定性
- ・Chiari I 奇形
- ・脊髄硬膜拡張

3. 眼科的検査

一般的検査に加え、以下の評価を行う。

治療と管理

対症療法が基本である。全身性疾患であるため、循環器科、整形外科、眼科、遺伝科各専門医によるチーム診療が望ましい。

1. 循環器科

生命予後への影響が最も大きいため、心血管系の管理は最も重要である。MFS と比べ、より小さい血管径でも解離を発症する可能性があること、約半数の患者では、大動脈基部以外の動脈にも動脈瘤・拡張を認めることに注意する。

(1)降圧剤

大動脈基部拡張を認める患者では、圧負荷による径の拡張を抑制するために、高血圧の合併がなくても全例で降圧剤治療が必須である。降圧剤としては、 β 遮断薬およびARB(アンジオテンシン II 受容体拮抗薬)が一般的に使用される。MFS 同様、Losartan が有効であるとされる(私信)が、症例数が少ないため統計的にはまだ立証されていない。

(2)予防的大動脈基部人工血管置換術

致死的な急性A型大動脈解離の発生を予防するため、基部径の拡張を認めた患者では予防的に大動脈基部を人工血管に置換する手術が推奨される。MFS に比

Table 1 Comparison of clinical features between LDS and MFS.

gene	LDS			MFS
	<i>TGFB1</i> / <i>TGFB2</i>	<i>SMAD3</i>	<i>TGFB2</i>	<i>FBN1</i>
Cleft palate/bifid uvula	++	+	+	—
Hypertelorism	++	+	+	—
Craniosynostosis	++	—	—	—
Ectopia lentis	—	—	—	+++
Tall stature	+	+	++	+++
Arachnodactyly	++	+	+	+++
Pectus deformity	++	++	++	++
Club foot	++	+	++	—
Osteoarthritis	+	+++	+	+
Aortic root aneurysm	++	++	++	+++
Arterial aneurysm	++	+	+	—
Early dissection	+++	++	+	+
Arterial tortuosity	++	++	+	—
Mitral valve insufficiency	+	+	++	++
Bicuspid aortic valve	++	+	+	—
Skin Striae	+	+	+	++
Hernia	+	+	++	+
Dural ectasia	+	+	+	+

—: absent or at population frequency, +: observed, ++: common, +++: typical

(Modified from Nat Genet 2012; 44: 922-927)

べ、小さい血管径でも解離を発症するため、成人では大動脈基部径が4cmを超えた時点で手術が勧められ、小児でも、大動脈基部径のZ値が4以上、あるいは年間拡張率が0.5cmを超えた場合に手術が勧められる。なお、骨格病変が強い症例ではより早期に解離する傾向があるとされているため、Z値が3以上になったら手術を考慮すべきという意見もあるが、長期予後と考えた際の人工血管径との適合性から、大動脈弁輪径が1.8～2cmに達するまでは、可能な限り内科的治療を優先する¹⁰⁾。術式は、MFSと同様に、自己弁温存手術(David手術)あるいは、自己弁温存が困難な症例においては弁付き人工血管置換術(Bentall手術)が行われる。わが国においては小児に対する自己弁温存手術は積極的には行われていないが、欧米では、小児においても良好な成績を収めており、長期的にみても再手術率は低いことから、術後の抗凝固療法を必要としない自己弁温存手術が推奨されている^{10,11)}。

2. その他の診療科：整形外科，形成外科，眼科，口腔外科，ほか

対症療法が基本であり、MFSに準じる。頭蓋骨縫合早期癒合症の合併例では、頭蓋内圧亢進により脳発達障害を生じる可能性があるので注意する。

最近の動向：ARBによる大動脈拡張抑制効果について

2003年、MFSの原因遺伝子*FBN1*がコードするFibrillin 1タンパクは、大動脈や肺の組織においてTGF- β を不活性型に保持する働きをしており、その機能不全によるTGF- β の過剰な活性化がMFSの病態の根底にあることが、モデルマウスの実験により示された¹²⁾。その後、TGF- β 受容体異常で発症するLDSにおいても、TGF- β の下流シグナルは亢進していること、*SLC2A10*などTGF- β とは直接関係がないと考えられている遺伝子の異常による動脈瘤でも、TGF- β の活性が上昇していることが示された。最近では、こうしたTGF- β シグナル系の亢進が、大動脈瘤発症・進展の共通機序ではないかと考えられている。これらの研究成果を受け、2006年には、TGF- β 抑制作用のあるARB製剤のLosartan(ニューロタン®など)により*FBN1*変異マウスにおける大動脈瘤発症が実際に抑制できることが示され¹³⁾、その後複数の臨床試験において、MFS患者に対するLosartanの大動脈拡張抑制効果の有用性が示されてきている^{14,15)}。一方、LDSのモデルである*TGFB2*ヘテロ欠失マウスにおいても、Losartanが有効であることが実験で示されており(私信)、現時点ではLDSの治療の第1選択剤と考えられている。

謝 辞

写真を提供いただきました国立循環器病研究センター放射線診療部の東将浩先生，愛知県心身障害者コロニー中央病院小児科の水野誠司先生に深謝いたします。

【参考文献】

- 1) Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; **37**: 275-281
- 2) Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al: Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004; **36**: 855-860
- 3) Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; **355**: 788-798
- 4) van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, et al: Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011; **43**: 121-126
- 5) Boileau C, Guo DC, Hanna N, et al: TGFBR2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet* 2012; **44**: 916-921
- 6) Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, et al: Loss-of-function mutations in TGFBR2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet* 2012; **44**: 922-927
- 7) Maleszewski JJ, Miller DV, Lu J, et al: Histopathologic findings in ascending aortas from individuals with Loeys-Dietz syndrome (LDS). *Am J Surg Pathol* 2009; **33**: 194-201
- 8) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; **47**: 476-485
- 9) Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al: Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; **64**: 507-512
- 10) Van Hemelrijk C, Renard M, Loeys B: The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. *Curr Opin Cardiol* 2010; **25**: 546-551
- 11) Everitt MD, Pinto N, Hawkins JA, et al: Cardiovascular surgery in children with Marfan syndrome or Loeys-Dietz syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**: 1327-1332; discussion 1332-1323
- 12) Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al: Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; **33**: 407-411
- 13) 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
- 14) Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al: Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2787-2795
- 15) Chiu HH, Wu MH, Wang JK, et al: Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc* 2013; **88**: 271-276