Editorial Comment

Neonatal Marfan syndrome と infantile severe Marfan Syndrome

岩朝 徹

国立循環器病研究センター小児循環器科

Neonatal Marfan Syndrome and/or Infantile Severe Marfan Syndrome

Toru Iwasa

Department of Pediatric Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

二種類の「新生児 Marfan 症候群」

4 年程前, 国内外の新生児 Marfan 症候群の症例報告をまとめる機会があった。「新生児 Marfan」と著者が述べている article を中心にしらみつぶしに探したが, 経過がおおむね 2 種類に分かれることに気が付いた。

一方は新生児期早期から重篤な心肺機能不全を呈し, 抗心不全療法などに抵抗性で数ヵ月以内に不幸な転帰となるもの, もう一方は新生児期から Marfan 症候群と思われる外表奇形とある程度の弁逆流はあるものの, 緩徐な進行で数ヵ月ないし数年の経過で悪化するため, 外科的介入を含めたある程度の治療を組み立てていく時間の余裕があるものである。

今回の平野論文の症例は後者に該当するのであろう。過去の症例は現在のように遺伝子診断ができなかった頃のものや, 新生児に対する心エコーすら一般的では無かった時代の症例もあり, 診断自体が正確であるのか評価困難なものも入り混じっていた。遺伝子診断で確実に Marfan 症候群と呼べるものは, これまでの国内の論文報告症例では前者の新生児期から重篤なタイプであったため, 平野論文の症例は後者の緩徐なタイプで遺伝子診断がなされた日本で初めての症例報告であらう。

新生児 Marfan 症候群という診断名

ただ, この「新生児 Marfan 症候群」という診断には明確な診断基準がない。Marfan 症候群の基準は Ghent 基準として明文化¹⁾されており, 今回の症例も間違いなく該当する。しかし, 新生児 Marfan 症候群と呼称するものが上記 2 種類のすべてを指すか, 重篤な経過を示すもののみを指すのか, はっきりしないことから過去にも議論がなされている。当初, 新生児期の主に外表奇形から neonatal Marfan syndrome として投稿された症例報告が, 新生児期～乳児期早期には心肺機能不全が顕在化しなかった経過から, 査読の段階で severe early onset Marfan syndrome と訂正されようやく accept に至ったケースもある^{2,3)}。

Booms の論文にまとめられているように, 新生児期からの房室弁逆流や肺気腫による重篤な心肺機能不全を伴う例⁴⁾が典型的な新生児 Marfan 症候群なのであろうが, 2000 年頃までの文献では重篤なものでも infantile Marfan と称したり, 上記のように比較的緩徐な経過のものでも neonatal Marfan と題するものもあり, 一貫していない。

全く不明の中長期予後

さて, 比較的緩徐な経過のほうの「新生児 Marfan 症候群」であっても, 中長期予後は不明である。これまでの報告で 3 歳以上の生存例は平野論文の 1 例を含め僧帽弁閉鎖不全に対する弁置換等の介入に成功した, との治療報告で, その後の経過観察期間も 1 年程度である。しかも続報もない。青年期・成人期はどのようになっていくのか, そもそも生存可能であるのかに答えられる報告は皆無である。心血管系の問題のみならず新生児期から存在する関節拘縮や皮膚の異常, 眼科的な問題や筋骨格の問題もより重篤である可能性もあり, また肺気腫を中心とした呼吸器病変

も出てくるかもしれない。それ相応の管理の苦労はあると思われるが、1例報告でも成人期まで達した症例の報告が今後出てくればと思う。

アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)による治療の可能性

古典型の Marfan 症候群に対する ARB 投与は、Habashi らの動物実験⁵⁾が世に出てから Brooke らにより実臨床でも効果が実証された⁶⁾。しかしながらその効果は大動脈に関するものであり新生児 Marfan 症候群に認められるような房室弁の病変ではない。房室弁の進行性の機能障害に関しては大動脈病変と同様の機序が働いていると推測はされるが、それを証明した文献は今のところない。

Losartan を始めとする ARB は AT1 受容体を阻害する薬剤であるが、AT2 受容体はブロックしない。AT2 受容体の刺激は AT1 受容体の下流にある TGF- β による ERK のリン酸化を抑制するため、ARB の投与は AT1 由来の TGF- β 刺激を抑制するとともに、そのさらに下流のシグナルも AT2 受容体を介して二重に抑制する⁷⁾。TGF- β シグナルの活性化が Marfan 症候群の大動脈病変の進行に関わるのはすでに知られた事象であるが、TGF- β シグナルは古典的な Marfan 症候群患者での肺胞の破壊と肺気腫形成にも関与している⁸⁾。新生児 Marfan 症候群においても、ARB の投与は弁膜病変のみならず、肺病変の進展を抑制するかもしれない。

新生児 Marfan 症候群に ARB を投与した報告はいくつか認められるが、そのすべてが case report で希少な疾患のため、またその期待する効果も逆流増悪や弁輪拡大の防止であり、効果があつたとしてもそれを証明する methodology はない。しばらくは散発的な報告を見ながら参考にしていくしかないのであろう。

希少疾患としての認知度

平野論文の症例は、他院から小児循環器科での管理転院まで約1ヵ月を要している、またこれまでの国内報告でも小児循環器医からではなく新生児科、一般小児科や麻酔科・病理部からの報告で、小児循環器医の関与がはっきりしない症例は多い。

知っていれば新生児期の容姿・関節の所見から診断に至ることは容易な疾患である。そうすれば遠からず重篤な弁機能不全等に由来する心不全管理を要し得る疾患であることにも気が付くであろう。もっと早期から小児循環器医の関与があれば、よりよい管理ができるかもしれない。小児循環器医の中でも、また新生児科医・一般小児科医の中でも認知度が低い疾患なのであろう。

日本で論文化されている新生児 Marfan 症候群の症例報告は本論文を含め13例であるが、会議録としての症例報告自体は2年に一度程度、何らかの小児科・小児循環器科に関連する学会での報告はなされている。これらの報告・治療経験がさまざまな切り口で論文化され集積されれば、少なくとも本症候群の認知も進むであろうし、緩徐な経過を示すタイプの「新生児 Marfan 症候群」については ARB 投与を含め、より早期からの管理と予後改善への試行錯誤が期待できるのではなかろうか。

【参考文献】

- 1) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; **47**: 476-485
- 2) Hennekam RCM: Severe infantile Marfan syndrome versus neonatal Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 2005; **139A**: 1
- 3) Summers KM, Nataatmadja M, Xu D, et al: Histopathology and fibrillin-1 distribution in severe early onset Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 2005; **139A**: 2-8
- 4) Booms P, Cisler J, Mathews KR, et al: Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: two 'hot spots' for the neonatal Marfan syndrome. *Clin Genet* 1999; **55**: 110-117
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al: Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011; **332**: 361-365
- 8) Kaartinen V, Warburton D: Fibrillin controls TGF- β activation. *Nat Genet* 2003; **33**: 331-332