

## 新生児マルファン症候群と国内 12 症例のまとめ

岩朝 徹<sup>1)</sup>, 伴 由布子<sup>1)</sup>, 土井 拓<sup>2)</sup>, 森崎 裕子<sup>3)</sup>

大津赤十字病院小児科部<sup>1)</sup>, 京都大学医学部附属病院小児科<sup>2)</sup>,  
国立循環器病研究センター研究所分子生物学部<sup>3)</sup>

### Key words:

neonatal Marfan syndrome, fibrillin,  
*FBNI*

## Neonatal Marfan Syndrome and Review of 12 Cases in Japan

Toru Iwasa<sup>1)</sup>, Yuko Ban<sup>1)</sup>, Hiraku Doi<sup>2)</sup>, Hiroko Morisaki<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Otsu Red-Cross Hospital, Shiga, Japan, <sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan,

<sup>3)</sup>Department of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

Neonatal Marfan syndrome (nMFS) is the severest form of classical Marfan syndrome (cMFS). Although both nMFS and cMFS are caused by defects in fibrillin (mutation of the *FBNI* gene), and the skeletal anomalies are similar, nMFS patients show severe cardiopulmonary failure from birth or early infancy and a poor prognosis compared to cMFS patients. Effective treatment of nMFS has not been established and almost all patients died in early infancy. In Japan, only 12 cases of nMFS have been reported and their clinical courses and cardiopulmonary findings are similar to those of foreign cases. Because 2 cases with mitral valvuloplasty or mitral valve replacement were reported to be alive for more than 1 year after surgery among Japanese cases, intervention for mitral regurgitation may improve the prognosis. LA-PCR/MLPA methods enable us to diagnose nMFS with large deletion of *FBNI*.

### 要 旨

新生児マルファン症候群(neonatal Marfan syndrome:nMFS)は、一般的によく知られたマルファン症候群(classical Marfan syndrome:cMFS)と責任遺伝子である *FBNI* は共通で、クモ状指等の外表奇形も似通っているものの、出生直後ないし乳児期早期より重篤な心肺機能不全を呈し予後不良である。MFSの中でも最重症型に位置しており、臨床像は大きく異なる。*FBNI* 遺伝子の中でも心血管系のホットスポットとも言うべき exon 23-32 の欠失が特徴とされ、遺伝子診断が望ましい。外表奇形などから本疾患を類推することは比較的容易であるが、診断に至っても現在のところ有効な治療は報告されておらず、多くが乳児期早期に死亡している。希少な疾患であり、本邦における報告症例はわずかに 12 例に留まる。海外報告と臨床像・検査所見は同様であったが、僧帽弁形成術ないし僧帽弁置換術を行った 2 例は生存しており、僧帽弁への介入が予後改善をもたらす可能性が示唆された。近年 LA-PCR 法・MLPA 法などの導入で以前は解析困難であった遺伝子診断が可能となっており、今後の症例蓄積が望まれる。

### はじめに

新生児マルファン症候群(nMFS)は、思春期～成人にかけて大動脈弁閉鎖不全・水晶体脱臼などが顕在化して診断される、いわゆるマルファン症候群(cMFS)と同じく、*FBNI* 遺伝子の変異で生じる先天異常症候群である<sup>1)</sup>。新生児期から特徴的な外表奇形と重篤な

心肺機能不全を呈し予後不良であり、cMFS に比較し重症である。2009 年時点では本邦で 12 例、世界でも 100 例程度の報告のみの<sup>2)</sup>希少な疾患である。今回自検例を元に本疾患を概説し、また本邦での報告例を概評した。本邦の症例でも 75%が死亡する予後不良の疾患であったが、僧帽弁への手術介入が行われた例では生存していた。遺伝子診断がなされていない症例が

2010 年 12 月 13 日受付 別刷請求先：〒 565-8565 大阪府吹田市藤白台 5 丁目 7 番 1 号

2011 年 11 月 22 日受理 国立循環器病研究センター小児循環器科 岩朝 徹

多く、今後は遺伝子診断を併用した正確な診断と症例の蓄積が必要であろうと思われる。

### 自検例の紹介<sup>3)</sup>

生後0日の男児で、Fig. 1に示すような外表奇形と四肢関節の拘縮を有した。出生時より重篤な僧帽弁閉鎖不全、軽度の大動脈弁・肺動脈弁閉鎖不全、心拡大(LVDd 28.0 mm, 150% of normal)、大動脈洞・肺動脈洞の拡大を認め(Fig. 2)、自発呼吸が弱く生後すぐに人工換気を要した。しかし各種治療に抵抗性であり、僧帽弁以外の弁逆流も次第に増悪し日齢20には全心臓弁で重度の逆流を呈するに至った。また日齢11頃から両側の肺の気腫性病変が増悪し換気条件が悪化、呼吸が保てず日齢27に永眠した。ご両親の承諾と当院倫理委員会の承認を経て遺伝子解析を実施した。

MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification)法での解析で*FBNI*遺伝子の片アレルでexon 28の欠失が認められた。またLA-PCR (Long and Accurate Polymerase Chain Reaction)法を用いた解析で

はexon 26の下流164 bpからexon 29の上流18 bpまでが広範囲に欠失していた(Fig. 3)。*TGFBR1*・*TGFBR2*遺伝子・*FBNI*遺伝子には変異を認めず、広範な*FBNI*遺伝子の欠損により生じた新生児マルファン症候群との診断に至った。

### 新生児マルファン症候群の病態

nMFSの責任遺伝子は染色体15q21.1に存在する、弾性線維の構成成分であるfibrillinをコードする*FBNI*遺伝子である。63のexonを持つ遺伝子で、cb-EGFドメイン(calcium-binding-EGFドメイン)を多数持つ。nMFSの病態はcMFSと同様に*FBNI*遺伝子の欠損・障害により弾性線維中のmicrofibrilの主要構成成分であるfibrillinが十分な量・質が産生されず、弾性線維の形成に障害を来すと考えられている<sup>4,9)</sup>。

nMFS患者由来の線維芽細胞はfibrillinでの染色が薄く、またmicrofibrilの突起が少なく異常な丸い形態を示す<sup>7)</sup>。病理学的な検討によると、マクロでは心臓においては大動脈・肺動脈弁輪の拡大や動脈瘤形成を、



Fig. 1 General appearance  
A: Senile appearance  
B, C: Long extremities with arachnodactyly

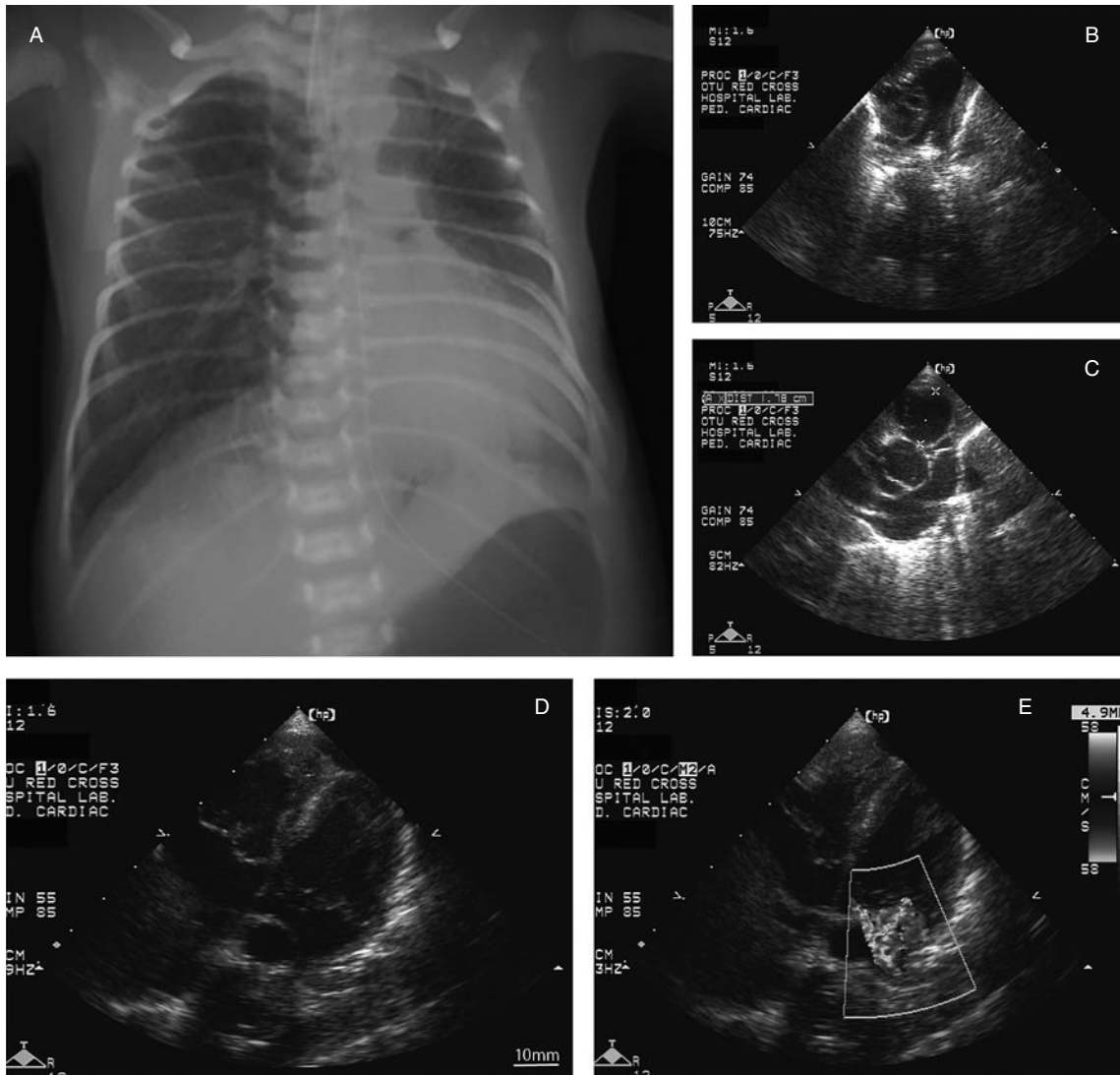


Fig. 2 Chest X-ray and echocardiographic images  
 A: Bilateral pulmonary emphysema on day 11  
 B: Dilated pulmonary root  
 C: Aortic root was dilated to 18.8mm in diameter with a clover leaf like shape  
 D: All four (atrial and ventricular) chambers were dilated and LA was compressed by the descending aorta from the backside  
 E: Severe mitral regurgitation flow toward the pulmonary veins

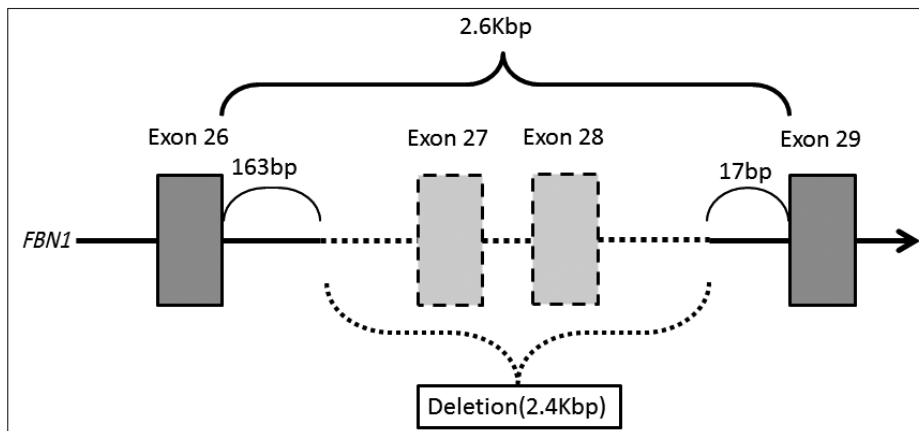


Fig. 3 Schema of *FBN1* deletion

肺においては肺尖部のブラや肺全体の嚢胞性の気腫を伴う。ミクロでは皮膚において疎で錯綜構造を呈する皮下結合組織を、心血管においては房室弁の粘液変性を認めるとされ、また大動脈・肺動脈においては中膜の嚢状変性や動脈壁解離と、弾性線維の断裂・錯綜配列などが報告されている。肺においては肺胞中隔が非薄かつ短縮し、特にブラ・プレブの部分では細葉の破壊変形と拡大を認める<sup>10-13)</sup>。線維芽細胞が弾性線維を産生できず、皮膚・血管・心臓弁・肺胞の脆弱性を生み出しているものと推測される。実際に fibrillin-1 ノックアウトマウスの肺病理組織では、加齢に伴い肺胞中隔が傷害を受け、破壊性気腫の形成が認められる<sup>14)</sup>。また生後5日の剖検児の所見<sup>12)</sup>では既に解離性大動脈瘤と大動脈弾性線維の離断が確認されており、血管壁が非常に脆弱であることが示唆される。

### nMFS の遺伝形式

cMFS は約 25% が孤発、75% が常染色体優性遺伝であるが、nMFS では国内の報告の全例、また海外報告の大半が孤発例である。しかし cMFS 患者を多数擁する家系での同族結婚での nMFS の兄弟例の報告<sup>15)</sup>や、同胞が続いて nMFS に罹患する報告<sup>16)</sup>(性腺細胞の mosaicism による)もあり、遺伝性が全くないというわけではない。

小児期の Marfan 症候群 320 例の調査において nMFS を 14% で認めた報告<sup>17)</sup>もあるが、nMFS に限った一般的な疾患頻度の報告はなされておらず、不明である。

### nMFS の国内外での臨床症状 (Table 1)

nMFS 症例をまとめた報告では表のような所見を認めている。表のように、国内外での症例で大きな差はない。いずれも家族歴は乏しく生後すぐに診断されており、また 1 歳未満での死亡が多い<sup>18-21)</sup>。

外表奇形ではクモ状指、扁平足、老人用顔貌、耳介変形、関節拘縮の頻度が高い。cMFS で特徴とされる水晶体偏位は 3 割程度で多くはない。心血管合併症では三尖弁・僧帽弁閉鎖不全及び大動脈弁輪拡大の頻度が高く、また肺気腫も多くの症例で見られているが、大動脈弁閉鎖不全は多くはない。

### nMFS の診断・鑑別 (Table 2)

nMFS の診断基準としては現時点では定まったもの

は存在せず、また neonatal / infantile Marfan syndrome など文献により呼称も分かれている<sup>22)</sup>。新生児期から Marfan 症候群の外表奇形を有し、弁逆流を中心とした重篤な心肺機能不全を伴うもの、との判断が多い。MFS は診断基準である Ghent 基準が存在するが、以前は小児・新生児例への適応は困難であった<sup>2)</sup>。2010 年に改訂された Ghent 基準では、孤発例でも *FBNI* 遺伝子変異が重視され、加えて水晶体偏位と大動脈弁輪の拡張のみで診断が可能となっており、孤発例が大半の新生児でも適応しやすくなった<sup>23)</sup>。

新生児・乳児期より nMFS と類似の外表奇形や心機能障害を示す疾患には Loey-Dietz syndrome (LDS)<sup>24, 25)</sup>、先天性拘縮性クモ状指症候群 (congenital contractural arachynodactyly : CCA, Beals 症候群) などが存在する。これらの疾患の中では nMFS が最も心肺合併症が重篤であること、家族性がないこと等が鑑別点ではあるが、責任遺伝子が明確に異なる。治療方針を決定し鑑別疾患を除外し、Ghent 基準に沿った診断を行う意味でも遺伝子検査は今後必須となろう。

### nMFS の経過・予後

海外報告での平均寿命は 14 ~ 16.3 カ月<sup>18)</sup>であり、生後数日での死亡例も散見される。内科的治療・管理に抵抗性の大動脈弁・僧帽弁などの左心系の弁機能不全の進行から 1 歳未満では心不全、それ以降では肺の気腫性病変の進行を死亡原因と挙げている報告が多く、2 歳以上まで生存している例は稀である。海外を含め治療は僧帽弁に手術介入を行ったものや、ACE 阻害剤・ARB を投与した症例の報告はあるものの、散発的であり、まとまった治療成績の報告はない。これらの報告症例も最終的には死亡、病理解剖となったものなどの報告が大半である。

### nMFS の遺伝子変異

cMFS の遺伝子変異の報告が *FBNI* 遺伝子のほぼ全体に分布しているのとは対照的に、nMFS の遺伝子変異は海外・国内報告の全例で *FBNI* 遺伝子の exon 23 ~ 32 の neonatal region と呼ばれる部分に集中しており、これが nMFS の遺伝子変異の大きな特徴と考えられている<sup>4, 5)</sup>。cMFS においても、一概には言えないものの、この領域の変異を持つ症例では心血管系の病変が重篤になりやすく予後不良が多いとの報告もされている<sup>26, 27)</sup>。

これまでの報告例では点突然変異、exon skipping な

と<sup>28)</sup>であるが、自検例では片アレルに2つの exon の欠失が存在した。このような大きな欠失の場合片アレルは正常のため、通常の PCR を用いたシーケンスでは正常アレルのみが増幅され変異の存在が検出できないうえに、1万塩基対を超える解析は通常困難である。大きな DNA の解析に適した LA-PCR 法および MLPA 法を用いることで、exon 単位での大きな欠失

が明らかとなった。これまでの報告でもこのような大きな欠失を確認した報告は2010年に海外の1例のみであり、非常に稀と考えられる。国内例でも臨床像は nMFS と思われるにもかかわらず、遺伝子変異が検出されなかった報告<sup>29)</sup>もあり、LA-PCR 法や MLPA 法での再検討が望まれる。

Table 1 Comparison of nMFS characteristics between foreign and Japanese cases (quote from reference 12, 17, 21 and 30-36)

	Foreign cases		Domestic cases	
<b>General</b>				
Sporadic occurrence	100%	(22/22)	100%	(12/12)
Diagnosis within first week of life	83%	(15/18)	83%	(10/12)
Death within first year of life	82%	(18/22)	75%	(9/12)
<b>Skeletal</b>				
Arachnodactyly	95%	(21/22)	100%	(12/12)
Joint hypermobility	81%	(13/16)	67%	(2/3)
Contractures	91%	(20/22)	89%	(8/9)
Scoliosis	22%	(4/18)	50%	(1/2)
Pectus deformity	55%	(11/20)	60%	(3/5)
Joint dislocation	36%	(5/14)	66%	(2/3)
Pes planus	100%	(7/7)	100%	(2/2)
<b>Facial appearance</b>				
Distinctive face	100%	(12/12)	100%	(9/9)
Dolichocephaly	57%	(8/14)		
Crumpled ears	55%	(6/11)	100%	(5/5)
Loose skin, cutis laxa	94%	(15/16)	100%	(1/1)
Senile appearance	91%	(10/11)	100%	(8/8)
Down-slanting palpebral fissures	100%	(9/9)	100%	(2/2)
<b>Optic</b>				
Ectopia lentis	32%	(6/19)	33%	(2/6)
<b>Cardiac</b>				
Mitral insufficiency	95%	(19/20)	91%	(11/12)
Tricuspid insufficiency	100%	(11/11)	50%	(6/12)
Aortic insufficiency			42%	(5/12)
Pulmonary insufficiency			25%	(3/12)
Aortic root dilatation	100%	(20/20)	100%	(12/12)
Aortic dissection	0%	(0/5)	8%	(1/12)
Cardiomegaly	100%	(11/11)	78%	(7/9)
Congestive heart failure	100%	(11/11)	78%	(7/9)
Heart murmur	100%	(12/12)	83%	(5/6)
<b>Respiratory</b>				
Pulmonary emphysema	57%	(4/7)	67%	(8/12)

Table 2 Difference in neonatal Marfan syndrome, Loey-Dietz syndrome, congenital contractural arachynodactyly (Beals syndrome) and classical Marfan syndrome

	Gene	Cardiovascular involvement	Inheritance	Prognosis
Neonatal Marfan syndrome	<i>FBN1</i>	severe from neonate	sporadic	poor
Loeys-Dietz syndrome	<i>TGFBR1, TGFBR2</i>	progressive	AD	variable
Congenital contractural arachnodyctyly	<i>FBN2</i>	rare	AD	good
classical Marfan syndrome	<i>FBN1</i>	not severe in childhood	AD (75%)	good

AD: autosomal dominant

Table 3-1 12 domestic neonatal Marfan syndrome cases

No	Sex	Case/Year	Age at initial diagnosis	Prognosis	Genetic analysis	Family history	Others
1	M	Hibi (1985)	0d	7m dead	—	—	sudden death after surgery for cataract
2	F	Oshima (1988)	0d	5d dead	—	—	
3	M	Morimoto (1993)*	9d	4m dead	—	—	
4	M	Morimoto (1993)**	4m	6m alive	—	—	
5	M	Kishiro (1994)	1d	4m dead	—	—	
6	F	Oota (1994)	0d	5m dead	—	—	glaucoma
7	F	Oota (1994)*	9d	4m dead	—	—	
8	F	Oota (1994)	4m	3y alive	—	—	scoliosis
9	M	Oota (1994)**	4m	10m dead	—	—	
10	F	Iwatani (1998)	0d	1y6m alive	(N.D.)	—	
11	F	Matsumoto (2001)	1d	3m dead	Ex26 point mutation	—	
12	F	Koriyama (2002)	0d	15d dead	no mutation	—	
13	F	Shinohara (2009)	2d?	2m alive	no mutation	—	surgery for intestinal atresia
14	M	Present Case	0d	27d dead	Ex27-28 large deletion	—	
Male 4, Female 8				mean 11.1month		0/12	

\*, \*\* same cases, M: male, F: female, N.D.: not described

Table 3-2 Cardiopulmonary characteristics of 12 neonatal Marfan syndrome cases in Japan

No.	Cardiac involvement						Emphysema	Cause of death	Therapy
	AoD	AR	MR	PR	TR	others			
1	+		slight				+, (autopsy)	sudden death	
2	+		+			Aortic dissection	N.D.	N.D.	
3*	+		moderate		slight		+, bilateral	Cor pulmonale	
4**	+		slight				+, bilateral	(alive)	
5	+		severe		severe		N.D.	Congestive heart failure	
6	+		+		+		+, bilateral	Respiratory distress	
7*	+		+		+		+, bilateral	Cor pulmonale	
8	+		severe			VSD (peri., small)	+, bilateral	(alive)	MVP
9**	+		slight				+, bilateral	Respiratory distress	
10	+	slight	severe				N.D.	(alive)	MVR
11	+	+	+	+	+		+, (autopsy)	N.D.	ACEI
12	+	severe	slight	+	severe		N.D.	Congestive heart failure	ACEI, IMV
13	+	+	+				N.D.	(alive)	ACEI
14	+	severe	severe	severe	severe		+, bilateral	Respiratory distress	IMV
		12/12	5/12	11/12	3/12	6/12	8/12		MVP: 1, MVR: 1 ACEI: 3, IMV: 2

\*, \*\* same cases

AoD: aortic root dilatation, AR: aortic regurgitation, MR: mitral regurgitation, PR: pulmonary regurgitation, TR: tricuspid regurgitation, VSD: ventricular septal defect, N.D.: not described, MVP: mitral valvuloplasty, MVR: mitral valve replacement, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, IMV: intermittent mandatory ventilation

## 本邦の nMFS 症例のまとめ (Table 3-1. 3-2)<sup>3, 12, 21, 30-36)</sup>

本邦では重複しているものを除き 12 例の報告があり 9 例が死亡している。いずれも家族性は認められていない。平均寿命は 11.1 カ月(生後 5 日～3 歳)で、海外報告より短く、多くは 1 歳に到達しない。心血管病変では AR は少なく、大動脈弁輪の拡大と MR がほぼ全例で確認され、特に MR は重篤との記載が散見される。多くの症例が生後 10 日以内に診断されており、特徴的な外表奇形やエコー所見などから本疾患を類推することは難しくないとされる。

循環器治療は 3 例で ACE 阻害剤の投与、2 例で僧帽弁への手術介入が行われている。ACE 阻害剤の投与例では 2 例が 3 カ月以内に死亡しており、生存期間の延長には至らないことが示唆される。AR がわずか 5 例(42%)に留まることも関連する可能性がある。僧帽弁への手術介入後の 2 症例の経過は、報告のあった短期の観察では良好である。僧帽弁置換の一例では生後 6 カ月、体重 3.1 kg で手術が実施され、僧帽弁輪が 32 mm に拡大していたことから自己弁を温存のうえで CarboMedics 社 23M を使用し、術後 1 年の経過は良好であった。僧帽弁形成術を実施した一例では、詳細な手術時の記載はなかったが、1 歳時に僧帽弁形成後 3 歳までの生存が報告されている。いずれも本来早期に死亡する本疾患患児が 1 年以上生存しており、MR への早期介入が予後改善をもたらす可能性が示唆される。

肺病変は 12 例中 8 例に認め、その全例が肺気腫である。太田の報告のように生後数カ月で顕在化してくる例や、剖検時に指摘される例もある。肺病理の評価が記載されていたものでは全例で肺胞の破壊・拡大を認め、国内例においては cMFS で報告されているような LA の拡大による圧迫、側彎による圧迫等肺外要因での閉塞性肺過膨張や、海外の nMFS の報告にあるような気管軟化症の報告はない。自検例は例外的に早期の肺気腫を来しており、Shinawi<sup>14)</sup>の指摘のように陽圧換気による気道損傷の影響が否定できない。人工換気を施行した 2 例はいずれも 1 カ月未満の早期死亡を来しており、人工換気をせざるを得ない呼吸不全の存在は、予後不良因子の可能性が示唆される。

遺伝子診断は 4 例で施行されているが、遺伝子変異を検出できたのはわずかに 2 例である。FBNI 遺伝子が Marfan 症候群の原因と同定された 1991 年以前の報告も多く、鑑別されるべき類縁疾患との区別や Ghent 基準に沿った診断はなされておらず、これらが本当に FBNI 遺伝子の異常による nMFS であるかは、はつき

りしない。

## 終わりに

新生児マルファン症候群と遺伝子の変異について概説するとともに、国内報告 12 症例をまとめた。国内報告例でも主要症状・呼吸循環器系合併症など臨床像は海外報告と似通っており、多くの例で治療が奏功せず死亡しているが、僧帽弁閉鎖不全への手術介入を行った症例は比較的良好であった。遺伝子診断施行例は少ないが、今後は Ghent 基準を考慮し、分子生物学的手法を用いた診断の普及が望まれる。自検例のように大きな exon の欠失を認める例もあり、遺伝子異常が認められない症例でも大きな遺伝子変異についての解析が期待される。

なお本稿の内容の一部については 2010 年 7 月 9 日に行われた第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会において発表を行った。

## 謝辞

本稿を作成するにあたり、本症例の遺伝子診断を行っていただいた国立循環器病研究センター研究所分子生物学部、森崎隆幸先生、小野晶子先生、また当院産婦人科、菱川賢治先生に深謝致します。

## 参考文献

- 梶井 正, 黒木良和, 新川昭夫, ほか: 新先天奇形症候群アトラス Marfan 症候群. 東京, 南江堂 1998, pp254-255
- 賀藤 均: 小児期におけるマルファン症候群の診断・管理. 呼吸と循環 2009; **57(11)**: 1133-1139
- 菱川賢治, 大仲 恵, 浮田真吾, ほか: 新生児マルファン症候群の 1 例. 滋賀県産科婦人科雑誌 2010(投稿中)
- 森崎裕子, 森崎隆幸: 大動脈疾患: マルファン症候群ほか. ゲノム医学 2008; **8(1)**: 73-78
- 森崎裕子, 森崎隆幸: マルファン症候群の病因遺伝子に関する最近の知見. 進歩する心臓研究 2007; Vol. XXVII(1): 12-21
- 森崎隆幸, 森崎裕子: マルファン症候群・類縁疾患に対する遺伝子診断と TGF- $\beta$  の意義. 呼吸と循環 2009; **57(11)**: 1141-1146
- Godfrey M, Raghunath M, Cisler J, et al: Abnormal morphology of fibrillin microfibrils in fibroblast cultures from patients with neonatal Marfan syndrome. Am J Pathol 1995; **146(6)**: 1414-1421
- Superti-Furga A, Raghunath M, Willems PJ: Deficiencies of

- fibrillin and decorin in fibroblast cultures of a patient with neonatal Marfan syndrome. *J Med Genet* 1992; **29**: 875-878
- 9) Raghunath M, Superti-Furga A, Godfrey M, et al: Decreased extracellular deposition of fibrillin and decorin in neonatal Marfan syndrome fibroblasts. *Hum Genet* 1993; **90**: 511-515
- 10) Kochilas L, Gundogan F, Atalay M, et al: A novel mutation of the fibrillin-1 gene in a newborn with severe Marfan syndrome. *J Perinat* 2008; **28**: 303-305
- 11) Bresters D, Nikkels PGJ, Meijboom EJM, et al: Clinical, pathological and molecular genetic findings in a case of neonatal Marfan syndrome. *Acta Paediatr* 1999; **88**: 98-101
- 12) 大島孝一: 新生児 Marfan 症候群 臨床と剖検. 福岡大紀要 1988; **15(3)**: 442-443
- 13) Day DL, Burke BA: Pulmonary emphysema in a neonate with Marfan syndrome. *Pediatr Radiol* 1986; **16**: 518-521
- 14) Shinawi M, Boileau C, Brik R, et al: Splicing mutation in the fibrillin-1 gene associated with neonatal Marfan syndrome and severe pulmonary emphysema with tracheobronchomalacia. *Pediatr Pulmonol* 2005; **39**: 374-378
- 15) Chemke J, Nisani R, Feigl A, et al: Homozygosity for autosomal dominant Marfan syndrome. *J Med Genet* 1984; **21**: 173-177
- 16) Tekin M, Cengiz FB, Ayberkin E, et al: Familial Neonatal Marfan Syndrome Due to Parental Mosaicism of a Missense Mutation in the *FBNI* Gene. *Am J Med Genet* 2007; **143A**: 875-880
- 17) Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Bérout G, et al: Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic *FBNI* mutations. *Pediatrics* 2009; **123(1)**: 391-397
- 18) Booms P, Cisler J, Mathews KR, et al: Novel exon skipping mutation the fibrillin-1 gene: two 'hot spots' for the neonatal Marfan syndrome. *Clin Genet* 1999; **55**: 110-117
- 19) Morse RP, Rockenmacher S, Pyeritz RE, et al: Diagnosis and management of infantile Marfan syndrome. *Pediatrics* 1990; **86(6)**: 888-895
- 20) Geva T, Stephen PS, Maria SD, et al: Two-dimensional and Doppler echocardiographic and pathologic characteristics of the infantile Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 1230-1237
- 21) 稀代雅彦, 島崎信次郎, 秋本かつみ, ほか: 重篤な弁膜症により乳児期早期に心不全で死亡した新生児 Marfan 症候群の 1 例. *小児科診療* 1994; **121(10)**: 1843-1847
- 22) Hennekam RC: Severe infantile Marfan syndrome versus neonatal Marfan Syndrome. *Am J Med Genet* 2005; **139A**: 1
- 23) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; **47**: 476-485
- 24) Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutation in *TGFBR1* or *TGFBR2*. *Nat Genet* 2005; **37**: 275-281
- 25) Yetman AT, Beroukchim RS, Ivy DD, et al: Importance of the Clinical Recognition of Loeys-Dietz Syndrome in the Neonatal Period. *Pediatrics* 2007; **119**: e1199-1202
- 26) Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al: Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and *FBNI* mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; **81**: 454-466
- 27) Tiecke F, Katzke S, Booms P, et al: Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype-phenotype correlations in *FBNI* exons 21-40. *Eur J Hum Genet* 2001; **9**: 13-21
- 28) Comeglio P, Johnson P, Arno G, et al: The importance of mutation detection in Marfan syndrome and Marfan-related disorders: report of 193 *FBNI* mutations. *Hum Mut* 2007; **28**: 928
- 29) 中林玄一, 足立雄一, 橋本邦夫, ほか: 肺気腫の進行を阻止できなかった新生児マルファン症候群の 1 例. *日小呼誌* 2003; **(6)**: 66
- 30) 森本雄次, 米田吉宏, 秋田裕司, ほか: 新生児マルファン症候群の 2 例 - マルファン症候群および先天性拘縮性クモ状指症との臨床的比較検討 -. *小児科臨床* 1993; **46**: 2054-2060
- 31) 太田 明, 吉川正強, 森本雄次: 新生児 Marfan 症候群の肺気腫. *日新生児会誌* 1997; **33(1)**: 150-154
- 32) 日比成美, 大塚拓治, 山本 稔, ほか: 先天性多関節拘縮症を合併した新生児マルファン症候群の 1 例. *小児科診療* 1985; **48(5)**: 46-47
- 33) 松本居子, 今井未央, 川真田光, ほか: 新生児マルファン症候群の 1 例. *小児内科* 2001; **33(5)**: 737-740
- 34) 郡山 鍵, 村上洋介, 江原英治, ほか: Infantile Marfan syndrome の新生児の 1 例. *日未熟児新生児会誌* 2002; **14(2)**: 97-104
- 35) 篠原貴子, 多賀直行, 岡田 修, ほか: 新生児マルファン症候群を伴った小腸閉鎖症の麻酔経験. *日小児麻酔会誌* 2009; **15**: 130-132
- 36) 岩谷文夫, 星野俊一, 猪狩次雄, ほか: Superior Septal Approach により僧帽弁置換術を行った新生児マルファン症候群の 1 例. *日小外会誌* 1998; **34(6)**: 122-126