

2010 24082A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における  
診断基準の確立ならびに病態解明

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 淳

平成23(2011)年 5月

## 目 次

I.	平成 22 年度研究班構成員名簿	- 2
II.	総括研究報告	
	過剰運動<hypermobility>症候群における診断基準の確立ならびに病態解明	- 4
	渡邊 淳	
	(資料) 過剰運動<hypermobility>症候群のアンケート調査用紙	
III.	分担研究報告	
	1. 過剰運動<hypermobility>症候群における診断システムの確立、解析	-- 7
	島田 隆	
	2. 過剰運動<hypermobility>症候群における関節過可動に関する課題の抽出-9	
	角田 隆	
	3. 過剰運動<hypermobility>症候群における循環器症状に関する課題の抽出 --	1
	坏 宏一	
	4. 過剰運動<hypermobility>症候群における疼痛に関する課題の抽出	-- 13
	中西一浩	
	5. 過剰運動<hypermobility>症候群における自律神経症状に関する課題の抽出--	15
	池園哲郎	
	6. 当施設受診症例の臨床的研究	
	～神経症状および発達障害を伴い、進行性の経過をたどる重症例は関節型エーラスダン	
	ロス症候群の 1 サブタイプである～	-- 17
	古庄知己	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	----- 29
	(資料)	-----
	1. 過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における診断基準	
	2. Gene Reviews 関節可動亢進型エーラスダンロス症候群	
	3. Joint Hypermobikity Handbook Tinkile BT, 2010	

## I 平成 23 年度研究班構成員名簿

## 過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における診断基準の確立

### ならびに病態解明研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	渡邊 淳	日本医科大学医学部生化学・分子生物学、 付属病院遺伝診療科	講 師
研究分担者	島田 隆	日本医科大学医学部生化学・分子生物学	教 授
	角田 隆	日本医科大学付属病院 整形外科	病院講師
	坏 宏一	日本医科大学付属病院 集中治療室	病院講師
	中西一浩	日本医科大学付属病院 緩和ケア科	准教授
	池園哲郎	日本医科大学付属病院 耳鼻咽喉科	准教授
	古庄知己	信州大学付属病院 遺伝子診療部	講 師
研究協力者	畠山未来	お茶の水女子大学大学院ライフサイエンス専攻遺伝カ ウンセリング領域	大学院生
	池川志郎	理化学研究所ゲノム医科学研究センター骨関節疾患研 究チーム	チームリーダ ー
	浅原弘嗣	国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部	部 長
	河西 稔	藤田保健衛生大学医学部坂文種報徳會病院麻酔科	教 授
	松本健一	島根大学総合科学研究支援センター	教 授
	須田直人	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面矯正 学分野	講 師
	武藤香織	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター公共政 策研究分野	准教授
	堺 則康	日本医科大学付属病院 皮膚科	研究生

## II 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告

「Hypermobility（過剰運動）症候群類縁疾患における診断基準の確立ならびに病態解明」

研究代表者 渡邊淳 日本医科大学講師

研究要旨：過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類728.5, ICD-10 分類M35.7）は、複数の関節過可動を来す症候群である。診療現場での認知度は低く、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における過剰運動症候群の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。平成22年度は、1）過剰運動症候群類縁疾患における課題の抽出、2）過剰運動症候群に関わる類縁疾患の全国調査、3）過剰運動症候群に関わる類縁疾患の診断基準の作成、4）病因の解明を中心に研究を行った。作成した診断基準を基に全国調査を行ったところ77名の報告（5月25日現在）を得ることができ、日本においても全国的に本症候群の罹患者が存在することを明らかにした。本症候群は、関節可動性とそれに伴う脱臼と疼痛が課題の中心であり、疼痛管理により患者のQOLは向上すると考えられた。本症候群は原因も不明であることから、臨床像は明らかでない点が多く、今後の病態解明に基づく研究の進展が期待される。

#### A. 研究目的

過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類728.5, ICD-10 分類M35.7）は、全身にわたる複数の関節過可動を来す症候群である。本症候群は、乳幼児から青年期に関節周辺の不定愁訴から発症し、全身の複数の関節過可動から関節脱臼、亜脱臼、関節の変形へと進行することがある。関節症状だけ、あるいは関節以外の皮膚症状、自律神経症状を有することがある。他の結合組織疾患であるEhlers-Danlos 症候群やMarfan症候群などの類似性も高く、特定疾患調査研究指定でないことから、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における過剰運動症候群の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。そのため、診療現場での認知度はきわめて低く、病型に合った適切な診療指針も確立されていない。本研究では、過剰運動症候群類縁疾患として、独立して実態（患者数、診療状況）に関する調査研究を行い、診療指針の構築ならびに病態解明を目標とする。今回、過剰運動症候群類縁疾患として、独立して調査研究を行うことは、本邦において本症候群の

認知度の向上に繋がり、本症候群の位置づけを本邦において高めることになり、疾患を周知ならびに分類できることで、予防対策を確立し、的確な治療への結びつくことが期待される。

#### B. 研究方法

本研究は、1）過剰運動症候群類縁疾患における課題の抽出、2）過剰運動症候群に関わる類縁疾患の全国調査、3）過剰運動症候群に関わる類縁疾患の診断基準の作成、4）病因の解明の4点からなる。それぞれについて以下に述べる。

##### 1) 過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患における課題の抽出

日本医科大学付属病院遺伝診療科ならびに日本エーラスダンロス症候群協会（友の会）において、聞き取りならびに質問紙調査による過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患における診療実態の把握ならびに課題の抽出を行った（30例程度を目標）。



## 2) 過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患の診断基準の作成

過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患について、症状や予後を踏まえた診断基準を作成する。近年、欧米においてはEhlers-Danlos 症候群関節可動亢進型と臨床的には同じ疾患カテゴリーとして扱われ、診断基準も提唱され始めている(Tinkle BT et al. Am J Med Genet A 149A: 2368-2370, 2009)。先行研究を行っている海外の研究者と連携して、海外での成果と比較検討し研究を遂行する。また、症候群に関わる類縁疾患は他の研究班(血管型・新型エーラスダンロス症候群研究班、マルファン症候群研究班などの過剰運動を来す疾患の研究班と連携して研究を行った。

## 3) 過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患の全国調査

1)、2)を踏まえて、全国の関連医療機関(遺伝子医療部門、整形外科、など)に質問紙調査を行い、過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患疑い例の抽出を行った(100例程度を目標)。

## 4) 過剰運動<hypermobility>症候群に関わる診断システムの確立、解析

Ehlers-Danlos 症候群関節型は優性遺伝形式をとり、家族歴を有すると従来考えられていた。近年、劣性遺伝形式をとる場合にTenascin-X 欠損を来す報告がなされた(Schalkwijk J et al. N Engl J Med 345: 1167-1175, 2001)。Tenascin-X遺伝子などの関連遺伝子をゲノムレベルで解析するシステムを構築し、本邦の過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患の方々において、変異を有する方の頻度と、変異と病状の関連性を明らかにすることを目指した。

## 倫理面への配慮

本研究には診療情報を扱う臨床研究の側面と遺伝子解析研究の2つの側面があり、それぞれに該当するガイドラインを遵守するとともに、当該倫理委員会の承認を得て行った。

1.本研究は、過剰運動<hypermobility> 症候群類縁疾患における診療の実態を調査するものである。ヒトを対象とした臨床研究であるため、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)などを遵守するとともに、日本医科大学付属病院倫理委員会において承認を得た。具体的には、診療施設から臨床情報を収集する際に、結果の公表方法を含めた十分な説明を行い、同意を得ること、プライバシーの保護に留意することである。

2.本研究は、(1) 過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患の確定診断としての遺伝子解析、そして、(2)原因遺伝子単離を目的とした遺伝子解析を含む。ヒトを対象とした遺伝子研究であるため、ヒトゲノムを対象とした遺伝子研究であるため、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(厚生労働省・文部科学省・経済産業省)、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン(厚生労働省)などを遵守するとともに、日本医科大学遺伝子研究倫理審査委員会において承認を得た。新たに遺伝子解析を行う患者・家族に対しては、研究代表者またはそのガイダンスを受けた患者主治医が患者・家族に十分な説明を行い、同意を得ることを原則とした。

## C. 研究結果

### 1) 過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患における課題の抽出

これまでに、日本医科大学付属病院遺伝診療科を受診した過剰運動<hypermobility>症候群と臨床的に診断された26名について、カルテ調査、聞き取りならびに質問紙調査を行った。調査内容は、診断の経緯、受診歴、脱臼部位・回数、全身関節

の痛み、循環器、消化器、口腔、眼科的症状、めまい・たちくらみ、聴覚症状、皮膚症状、手術歴、リハビリ、装具・福祉、家族歴を中心とした。対象者全員に明らかな誘因のない複数関節での反復脱臼と慢性的疼痛を認め、女性罹患者が85%であった。青年期より原因不明の複数の関節過可動が進行していた。全身関節の頻回の脱臼のうち最頻は肩と膝で、歩行困難のため車椅子の利用者もあった。主に下肢の不自由により身体障害者手帳を取得したケースもあった。また、脱臼部位に限らない全身的な関節痛への対応に苦慮されている例が多かった。関節症状以外に、皮膚症状としあざはできやすい傾向はあるが、過伸展の割合は少なく、癬痕形成は認めなかった。ほかに、頭痛、立ちくらみを8割以上に、過敏性腸炎を疑わせる消化器症状を半数以上に認めた。家族歴がみられたのは62%であった。家系図情報から、家系内で症状の幅を認め、男性のみの家系もあり複数の原因が示唆された。

日本エーラスダンロス症候群協会（友の会）第4回会合（講演会・交流会）を2010年5月23日に日本医科大学で開催し、本研究班の発足の報告とともに、研究協力のお願ひ、聞き取りを行った。これらの結果から、本症候群においては脱臼と疼痛が課題の中心であり、疼痛管理により患者のQOLは大きく向上すると考えられた。

また、2010年7月に米国ボルチモアで開催された Ehlers-Danlos National Foundation による National Learning Conference に出席し、欧米の本症候群の罹患者や研究者と交流し、欧米の状況の把握に努め、今後の交流について意見交換を行った。

## 2) 過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患の診断基準の作成

欧米においてはEhlers-Danlos 症候群関節可動亢進型と臨床的には同じ疾患カテゴリーとして扱い、新しい診断基準も提唱したTinkle 博士と2010年7月に米国ボルチモアで開催されたEhlers-Danlos

National Foundationにおいて意見交換を行い、これまでの経緯を話し、海外での成果と比較検討し、本研究への協力を得た。

本症候群の欧米における診断方法や症状への対応が掲載されているGene Reviewsを和訳し、本症候群の紹介を行った（本邦においては、本症候群のまとまった形での初めての紹介である）（資料2）。また、本症候群に関わる類縁疾患として、血管型・新型エーラスダンロス症候群研究班（代表者：信州大学古庄知己博士）、マルファン症候群研究班（代表者：東京大学平田恭信博士）、Loeys-Dietz 症候群研究班（代表者：国立循環器研究センター森崎裕子博士）の過剰運動を来す結合組織疾患の研究班の合同会議を日本医科大学で開催し意見交換を行った。

上記を踏まえて日本における過剰運動<hypermobility>症候群の診断基準を作成した（資料1）。作成にあたって、本邦においては本症候群が周知されていないこと、エーラスダンロス症候群（特に関節可動亢進型）との鑑別が難しいこと（血管型とは鑑別は可能）、皮膚所見が乏しい場合も散見され、皮膚所見では否定できないことに留意した。

## 3) 過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患の全国調査

1)、2)を踏まえて、作成した日本における過剰運動<hypermobility>症候群の診断基準を基に、全国の関連医療機関に質問紙調査を行った。対象診療科・施設として、本症候群が、遺伝性疾患であること、脱臼と疼痛が課題の中心となることから、遺伝子医療部門（87施設）、整形外科（148施設）、リウマチ科（106施設）、麻酔科（緩和関連含む）（114施設）の計455施設を対象とした。2011年5月現在208施設（46%）から回答を得て、過去5年間に罹患者がいた施設がのべ27施設、罹患者は計77名（過去1年以内が47名）であった。

現在、罹患者報告を受けた施設に対して過剰運



動<hypermobility>症候群の課題抽出のための2次調査を行ったところ、日本医科大学付属病院遺伝診療科受診者と同様に症状に幅があることが推定され、さらなる解析を進めている。

#### 4) 過剰運動<hypermobility>症候群に関わる診断システムの確立、解析

欧米では、過剰運動<hypermobility>症候群の約5-10%に血清テネイシン X (TNXB)の低値を認めている(Zweers et al, 2005)。研究協力者である島根大学の松本博士が血清テネイシンを測定したが(主に日本医科大学の受診者を中心に)、低値をとる罹患者はいなかった。続けて、テネイシン X 遺伝子の遺伝子解析システムを開発し、解析を進めている。

さらに、研究協力者である国立成育医療センターの浅原博士、理化学研究所の池川博士のご指導を受け、腱、靭帯の発生で重要な遺伝子である MKX、Tenomodulin(TNMD)、Scleraxis(SCX)を候補遺伝子として遺伝子解析システムを構築し解析を進めている。

#### D. 考察

過剰運動<hypermobility>症候群は、関節の可動更新(過可動、不安定性)を中心とする症候群であるが、疼痛、立ちくらみ、消化器症状などの症状を伴い、特に関節症状とともに疼痛対策が課題の中心であることが明らかになった。家系調査からは複数の原因があることが示唆された。

本疾患は日本において周知されておらず、結合組織疾患の所見として医師に広く知られている皮膚症状が少ないことから本疾患を否定される場合も多く聞かれた。そのため、診断基準の作成にあたっては、認知度の向上も目指して対応する必要があった。複数の施設での過剰運動<hypermobility>症候群に関する調査は世界的にも殆ど行われていない。今回の全国調査からは、日本においても、我々の施設だけではなく複数の施設で罹患者がい

ることが判明した。以上の理由により、本疾患は1つのカテゴリーとしての対応、検討が必要な疾患群であると考えられる。

#### E. 結論

本研究では、過剰運動<hypermobility>症候群の診断基準を作成し、本症候群が日本においても存在することを明らかにした。本症候群では原因も含め不明な点が多い。今後、本症候群を1つのカテゴリーとして「臨床像・自然歴の解明」、「原因の解明」、「診断方法の確立」を中心とした研究を継続して進めることで本症候群の病態を明らかにし、本症候群の症状進行の予防、治療方法の開発に結びつけたい。本症候群は1施設あたりの罹患者は少ないが統括して検討することで、本症候群の実態が明らかになると期待している。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

渡邊淳: 先天奇形症候群の診断と予後 新生児医療 小児科ピクシス 16 pp288-289, 中山書店 2010

渡邊淳: 遺伝情報を診療で活用するための課題。

玉井真理子, 大谷いづみ(編) はじめて出会う生命倫理, pp77, 有斐閣, 2011

Kawabata Y, Watanabe A, Yamaguchi S, Aoshima M, Shiraki A, Hatamochi A, Kawamura T, Uchiyama T, Watanabe A, Fukuda Y. Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome: Laceration, haematoma, and fibrous nodules. Histopathology 56 944-950, 2010

Kimura K, Sakai-Kimura M, Takahashi R, Watanabe A, Mukai M, Noma S, Fukuda

K: Too friable to treat? Lancet 375:1578,  
2010

日本運動器疼痛研究会 2010. 11

古庄知己, 渡邊 淳, 森崎裕子, 福嶋義光, 簾  
持 淳: 難治性疾患克服事業による血管型  
エーラスダンロス症候群の実態調査. 日本  
遺伝カウンセリング学会誌 31:157-161,  
2010

### 3. その他

渡邊淳 (訳) 関節可動亢進型エーラスダンロス症  
候群Ehlers-Danlos Syndrome、Hypermobility  
Type [EDS Hypermobility Type、EDS Type III、  
Ehlers-Danlos Syndrome Type III].  
Gene Reviews Japan [http://grj.umin.  
jp/2010. 4](http://grj.umin.jp/2010.4)

Banyar Than Naing, Watanabe A, Shimada T: A  
novel mutation screening system for  
Ehlers-Danlos Syndrome, vascular type by  
high-resolution melting curve analysis  
in combination with small amplicon  
genotyping using genomic DNA. Biochem  
Biophys Res Commun 405:368-372, 2011

### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

### 2. 学会発表

三澤未来, 渡邊淳, 鈴木由美, 渡邊裕子, 垣内麻由美,  
大木由加志, 川目裕, 島田隆関節過可動型エー  
ラス・ダンロス症候群における診療の課題.  
日本遺伝カウンセリング学会2010. 5

渡邊淳, 畠山 (三澤) 未来, 角田隆, 島田  
隆. Hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos  
症候群関節可動亢進型) の課題. 第11回運動器  
科学研究会2010. 9

畠山未来, 渡邊淳, 角田隆, 松本健一, 大木由加志,  
川目裕, 島田隆. 過剰運動症候群  
(Hypermobility Syndrome)における診療の課  
題. 第55回日本人類遺伝学会大会2010. 10

Watanabe A, Hatakeyama M, Tsunoda R, Matsumoto  
K, Kawame H, Shimada T. Hypermobility  
Syndrome in Japan. 60th Annual Meeting of  
American Society of Human Genetics 2010. 11

渡邊淳, 畠山 (三澤) 未来, 角田隆, 島田  
隆. Hypermobility Syndrome の課題. 第3回

資料 過剰運動<hypermobility>症候群のアンケート調査用紙

( ) 患者様 1	性別 男・女	初診時年齢	歳		
継続受診：(無・有) →有の場合： 経過 ( ) 年 症状の経過 (進行・不変・改善)					
<b>関節過可動の見られた関節</b> (該当する箇所に○をつけてください) 頸椎・肩・肘・手首・手指・膝・足首・股関節	<b>過可動・不安定に対する治療</b> 手術歴 (無・有・不明) ↳ 有の場合： 箇所 _____ 回数 _____				
<b>脱臼(亜脱臼)を経験したことのある関節</b> (該当する箇所に○をつけてください) 頸椎・肩・肘・手首・手指・膝・足首・股関節 初めて脱臼が見られた年齢 ( ) 歳・不明	<b>過可動・不安定に対する対策</b> 装具 (使用【箇所： _____】・不使用・不明) 福祉 (手帳取得 無・有 ( _____ 級)・不明)				
バイトンスコア (別添ご参照下さい) ( ) 点 (未測定・不明・ 他のスケール【具体的に： _____】にて測定)	<b>体位性起立性頻拍症候群・立ちくらみ・                  起立性低血圧症のような症状は認められましたか？</b> 無・有 (具体的に： _____)				
<b>他にかかっている診療科</b> 同病院内： 整形外科・リウマチ科・遺伝科・麻酔科・ その他 ( ) 他院： 整形外科・リウマチ科・遺伝科・麻酔科・ その他 ( )	<b>消化器症状は認められましたか？ (無・有)</b> 有の場合： あてはまるものに チェックを入れて ください <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">}</td> <td style="vertical-align: middle;"> <input type="checkbox"/> 逆流性食道炎  <input type="checkbox"/> IBS (過敏性腸症)  <input type="checkbox"/> 慢性的な下痢  <input type="checkbox"/> 慢性的な便秘                 </td> </tr> </table>			}	<input type="checkbox"/> 逆流性食道炎 <input type="checkbox"/> IBS (過敏性腸症) <input type="checkbox"/> 慢性的な下痢 <input type="checkbox"/> 慢性的な便秘
}	<input type="checkbox"/> 逆流性食道炎 <input type="checkbox"/> IBS (過敏性腸症) <input type="checkbox"/> 慢性的な下痢 <input type="checkbox"/> 慢性的な便秘				
<b>精神科または心療内科の受診歴はありますか？</b> (いいえ・はい) はいの場合の診断名：不安・うつ・パニック障害・ その他 ( )	歯ぐきの脆弱性 (無・有・不明) 虫歯が多い (無・有・不明) 顎関節症 (無・有・不明) 難聴 (無・有・不明)				
<b>認められた眼の症状はありましたか？ (無・有・不明)</b> 有の場合： あてはまるものに チェックを入れて ください <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">}</td> <td style="vertical-align: middle;"> <input type="checkbox"/> 近眼  <input type="checkbox"/> 乱視  <input type="checkbox"/> 斜視  <input type="checkbox"/> 円錐角膜  <input type="checkbox"/> 眼瞼下垂                 </td> </tr> </table>	}	<input type="checkbox"/> 近眼 <input type="checkbox"/> 乱視 <input type="checkbox"/> 斜視 <input type="checkbox"/> 円錐角膜 <input type="checkbox"/> 眼瞼下垂	<b>鎮痛剤の使用 (無・有・不明)</b> 有の場合： <input type="checkbox"/> NSAIDs ( ) <input type="checkbox"/> 麻薬系 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( ) <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 麻酔科に任せている		
}	<input type="checkbox"/> 近眼 <input type="checkbox"/> 乱視 <input type="checkbox"/> 斜視 <input type="checkbox"/> 円錐角膜 <input type="checkbox"/> 眼瞼下垂				
<b>皮膚の症状は認められましたか？ (無・有)</b> 有の場合： あてはまるものに チェックを入れて ください <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">}</td> <td style="vertical-align: middle;"> <input type="checkbox"/> 過伸展 【発症時期： _____ 歳頃】  <input type="checkbox"/> 裂けやすい 【発症時期： _____ 歳頃】  <input type="checkbox"/> 皮下出血・あざがしやすい 【発症時期： _____ 歳頃】  <input type="checkbox"/> 創傷治癒の異常 (癬痕形成) 【発症時期： _____ 歳頃】  <input type="checkbox"/> 創傷治癒の遅延 【発症時期： _____ 歳頃】                 </td> </tr> </table>	}	<input type="checkbox"/> 過伸展 【発症時期： _____ 歳頃】 <input type="checkbox"/> 裂けやすい 【発症時期： _____ 歳頃】 <input type="checkbox"/> 皮下出血・あざがしやすい 【発症時期： _____ 歳頃】 <input type="checkbox"/> 創傷治癒の異常 (癬痕形成) 【発症時期： _____ 歳頃】 <input type="checkbox"/> 創傷治癒の遅延 【発症時期： _____ 歳頃】			
}	<input type="checkbox"/> 過伸展 【発症時期： _____ 歳頃】 <input type="checkbox"/> 裂けやすい 【発症時期： _____ 歳頃】 <input type="checkbox"/> 皮下出血・あざがしやすい 【発症時期： _____ 歳頃】 <input type="checkbox"/> 創傷治癒の異常 (癬痕形成) 【発症時期： _____ 歳頃】 <input type="checkbox"/> 創傷治癒の遅延 【発症時期： _____ 歳頃】				
<b>そのほか</b> 慢性疲労 (無・有) 頭痛 (無・有)	その他特記すべき症状がもしあればご記入下さい				
<b>全身的な関節過可動や不安定性の家族歴 (無・有・不明)</b> 有の場合：具体的な家族構成員を教えてください ( )					

### III. 分担研究報告

平成22年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における診断基準の確立ならびに病態解明  
分担研究課題：過剰運動<hypermobility>症候群に関わる診断システムの確立、解析

分担研究者 島田 隆 日本医科大学医学部生化学・分子生物学

研究要旨：過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類 728.5, ICD-10 分類 M35.7）は、複数の関節過可動を来す症候群である。診療現場での認知度は低く、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における過剰運動症候群の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。本年度での研究において、欧米で過剰運動症候群の5-10%にみられる Tenascin-X 低値である本症候群の罹患者はいなかった。過剰運動症候群は複数の原因があることが推定され、原因の解明としては、候補遺伝子アプローチだけでは難しく、新たなアプローチについて検討が必要と考えられ、今後の病態解明に基づく研究の進展が期待される。

#### A. 研究目的

過剰運動<hypermobility>症候群は、関節過可動を主症状とし、他に、全身性難治性疼痛、自律神経・消化器・心血管症状、精神的問題を有する深刻な例もある。少数例にテネイシン X 遺伝子（*TNXB*）の変異が見出されているが、大多数の例では原因不明である。そのため、診断は臨床症状からなされるが、わが国の医療現場での認知度はきわめて低いため、正確な診断をされていない例が多いと推測される。正確な診断、病態に即した治療法の開発には、原因遺伝子の究明が必須であるが、過剰運動<hypermobility>症候群では、少数例において *TNXB* 遺伝子変異が発見された後、研究が進展していない。この理由の一つは、本症の遺伝的異質性によるためと推測される。この仮説が正しいとすれば、遺伝的に共通のサブタイプの探索が原因究明には重要なアプローチといえる。

#### B. 研究方法

過剰運動<hypermobility>症候群は優性遺伝形式をとり、家族歴を有すると従来考えられていた。近年、劣性遺伝形式をとる場合に Tenascin-X 欠損を来す報告がなされた（Schalkwijk J et al. N Engl J Med 345: 1167-1175, 2001）。Tenascin-X 遺伝子などの関連遺伝子をゲノムレベルで解析するシステムを構築し、本邦の過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患の方々において、変異を有する方の頻度と、変異と病状の関連性を明らかにする。

#### C. 研究結果

欧米では、過剰運動<hypermobility>症候群の約5-10%に血清テネイシン X (*TNXB*)の低値を認めている（Zweers et al, 2005）。研究協力者である島根大学の松本博士が血清テネイシンを測定したが（主に日本医科大学の受診者を中心に）、低値をとる罹患者はいなかった。続けて、テネイシン X 遺伝子の遺伝子解析システムを開発し、解析を進めている。

さらに、研究協力者である国立成育医療センタ



一の浅原博士、理化学研究所の池川博士のご指導を受け、腱、靭帯の発生で重要な遺伝子である MKX、Tenomodulin(TNMD)、Scleraxis(SCX)を候補遺伝子として遺伝子解析システムを構築し解析を進めている。

#### E. 結論

過剰運動<hypermobility>症候群では原因も含め不明な点が多い。今後、本症候群を1つのカテゴリーとして「臨床像・自然歴の解明」、「原因の解明」、「診断方法の確立」を中心とした研究を継続して進めることで本症候群の病態を明らかにし、本症候群の症状進行の予防、治療方法の開発に結びつけたい。原因の解明としては、複数の原因があることが推定され、候補遺伝子アプローチだけでは難しく、新たなアプローチについて検討が必要である。本症候群は1施設あたりの罹患者は少ないが統括して検討することで、本症候群の実態が明らかになると期待している。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Banyar Than Naing, Watanabe A, Shimada T: A novel mutation screening system for Ehlers-Danlos Syndrome, vascular type by high-resolution melting curve analysis in combination with small amplicon genotyping using genomic DNA. Biochem Biophys Res Commun 405:368-372, 2011

##### 2. 学会発表

三澤未来, 渡辺淳, 鈴木由美, 渡辺裕子, 垣内麻由美, 大木由加志, 川目裕, 島田隆 関節過可動型エーラス・ダンロス症候群における診療の課題. 日本遺伝カウンセリング学会 2010. 5

渡辺淳, 島山(三澤)未来, 角田隆, 島田隆. Hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos 症候群関節可動亢進型)の課題. 第11回運動器科学研究会2010. 9

島山未来, 渡辺淳, 角田隆, 松本健一, 大木由加志, 川目裕, 島田隆. 過剰運動症候群(Hypermobility Syndrome)における診療の課題. 第55回日本人類遺伝学会大会 2010. 10

Watanabe A, Hatakeyama M, Tsunoda R, Matsumoto K, Kawame H, Shimada T. Hypermobility Syndrome in Japan. 60th Annual Meeting of American Society of Human Genetics 2010. 11

渡辺淳, 島山(三澤)未来, 角田隆, 島田隆. Hypermobility Syndrome の課題. 第3回日本運動器疼痛研究会 2010. 11

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における診断基準の確立ならびに病態解明

分担研究課題：過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患における  
関節過可動に関する課題の抽出

分担研究者 角田 隆 日本医科大学付属病院 整形外科

研究要旨：過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類 728.5, ICD-10 分類 M35.7）は、複数の関節過可動を来す症候群である。診療現場での認知度は低く、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における過剰運動症候群の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。日本医科大学付属病院遺伝診療科・整形外科を受診している過剰運動<hypermobility>症候群罹患患者において、既往歴、質問紙調査（自覚症状）ならびに理学的所見から関節過可動に関する課題の抽出を行った。遺伝診療科を受診し過剰運動<hypermobility>症候群と診断した全員に明らかな誘因のない複数関節での反復脱臼と慢性的疼痛を認め、女性罹患率が85%であった。関節可動性とそれに伴う脱臼は青年期から発症し複数関節にわたっていた。症状は同一家族間でも幅があり、経時的経過が判明している者はすくなかった。本症候群は、関節可動性とそれに伴う脱臼と疼痛が課題の中心であり、疼痛管理により患者のQOLは向上すると考えられた。本症候群は原因も不明であることから、臨床像は明らかでない点が多く、自然歴を明らかにすることで今後の本症候群の病態が明らかになることが期待される。

#### A. 研究目的

過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類 728.5, ICD-10 分類 M35.7）は、全身にわたる複数の関節過可動を来す症候群である。本症候群は、乳幼児から青年期に関節周辺の不定愁訴から発症し、全身の複数の関節過可動から関節脱臼、亜脱臼、関節の変形へと進行することがある。関節症状だけ、あるいは関節以外の皮膚症状、自律神経症状を有することがあるが。

#### B. 研究方法

日本医科大学付属病院遺伝診療科・整形外科を受診している過剰運動<hypermobility>症候群罹患患者において、既往歴、質問紙調査（自覚症状）ならびに理学的所見から過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患における関節過可動に関する課題の抽出を行った。

#### C. 研究結果

日本医科大学付属病院遺伝診療科を受診し過剰運動<hypermobility>症候群と診断した全員に明らかな誘因のない複数関節での反復脱臼と慢性的疼痛を認め、女性罹患率が85%であった。受診者は、青年期から30代までで、関節過可動ならびに脱臼は、青年期より複数の関節に出現し、進行している傾向が見られた。全身関節の頻回の脱臼のうち最頻は肩と膝であった。また、既往歴の中で脱臼の整復は自己で行うことも多く、手術を行っている場合には症状の再現を来す者も複数みられた。症状の進行が進んでいるにもかかわらず、複数の整形外科受診歴を有する方が多くみられる一方、途中で受診しない方もおられ、整形外科での定期的followが行われているケースは少なかった。歩行困難のため車椅子の利用者や、主に下肢の不

自由により身体障害者手帳を取得したケースもあった。家系内で関節症状を有する方の症状には、幅があり、上の世代の関節症状を有する方では年齢を重ねるに従い症状が固定あるいは軽減する方もみられていた。

#### D. 考察

過剰運動<hypermobility>症候群において、関節過可動・関節脱臼は必発であるが、症状の程度、進行には幅があることが判明した。症状があるにもかかわらず、医療機関での継続したfollow up されている罹患者は少なく、同一罹患者の経時的経過が明らかにするには、定期的な症状・状態把握が必要であると考えられた。

#### E. 結論

過剰運動<hypermobility>症候群において、関節過可動・関節脱臼の症状の把握は、最重要であるが、「臨床像・自然歴」が明らかではない。今後、医療機関での経時的経過を把握し自然歴を明確にすることは本症候群の病態を明らかにする一歩であり、本症候群の症状進行の予防、治療方法の開発に結びつけたい。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表なし

#### 2. 学会発表

渡邊淳, 島山(三澤)未来, 角田隆, 島田隆. Hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos症候群関節可動亢進型) の課題. 第11回運動器科学研究会2010. 9

島山未来, 渡邊淳, 角田隆, 松本健一, 大木由加志, 川目裕, 島田隆. 過剰運動症候群 (Hypermobility Syndrome) における診療の課題. 第55回日本人類遺伝学会大会2010. 10

Watanabe A, Hatakeyama M, Tsunoda R, Matsumoto K, Kawame H, Shimada T. Hypermobility Syndrome in Japan. 60th Annual Meeting of American Society of Human Genetics 2010. 11

渡邊淳, 島山(三澤)未来, 角田隆, 島田隆. Hypermobility Syndrome の課題. 第3回日本運動器疼痛研究会 2010. 11

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における診断基準の確立ならびに病態解明

分担研究課題：過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患における  
循環器症状に関する課題の抽出

分担研究者 坪 宏一 日本医科大学付属病院 集中治療室

研究要旨：過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類 728.5, ICD-10 分類 M35.7）は、複数の関節過可動を来す症候群である。診療現場での認知度は低く、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における過剰運動症候群の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。欧米での過剰運動症候群では循環器症状・所見を高く認めているため、日本医科大学遺伝診療科受診者ならびに全国調査から循環器所見について検討した。本研究からは循環器症状を来している者は殆ど見いだされていない。本症候群は原因も不明であることから、臨床像は明らかでない点が多く、今後の病態解明に基づくさらなる検討が必要である。

#### A. 研究目的

過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類 728.5, ICD-10 分類 M35.7）は、複数の関節過可動を来す症候群である。診療現場での認知度は低く、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における過剰運動症候群の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。欧米での過剰運動症候群では循環器所見を高く認めているため、本邦における本症候群の循環器症状・所見の動向を明らかにする。

#### B. 研究方法

過剰運動<hypermobility>症候群と診断した日本医科大学遺伝診療科受診者ならびに全国調査から循環器症状・所見について検討した。

#### C. 研究結果

過剰運動<hypermobility>症候群と診断した日本医科大学遺伝診療科受診者ならびに全国調査から循環器症状・所見について検討したところ、循環器症状を来す者は少なく、循環器症状を有して循環器科（内科）での診療を有して

いる者は殆どいなかった。循環器症状（頻脈、立ちくらみ、）を来し当院循環器内科を受診した2名の内、心エコー検査等において異常所見は認めなかった。

#### D. 考察

本邦において、過剰運動<hypermobility>症候群と診断した者の中で、循環器症状・所見を来す者は欧米に比べ少ない。自覚症状がなく受診する機会が少ないことも要因の一つと考えられる。

#### E. 結論

本邦において、過剰運動<hypermobility>症候群と診断した者の中で、循環器症状・所見を来す者は欧米に比べ少ないが、様々な要因が考えられることから今後のさらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

坏宏一 (分担) 大動脈瘤：医学スーパー  
ラーニングシリーズ 循環器内科学 水野杏  
一・安武正弘・平山悦之編集 330-332, 2010  
シュプランガー・ジャパン株式会社

坏宏一 (分担) 大動脈解離：医学スーパー  
ラーニングシリーズ 循環器内科学 水野  
杏一・安武正弘・平山悦之編集 333-336,  
2010 シュプランガー・ジャパン株式会社

鈴木浩臣、坏宏一、佐藤直樹 hANP 製剤：心不  
全治療；循環器薬の使い方—コツと落とし穴  
— Heart View 14(12):187-191, 2010

坏宏一 超急性期の診断と治療戦略：急性大動  
脈解離、特集：大動脈疾患の緊急対応 ICU  
とCCU 35(3), 187-190, 2011

Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T,  
Tsutsumi Y, Akutsu K, Naito H, Sugimura K.  
High prevalence of vertebral artery  
tortuosity of Loeys-Dietz syndrome in  
comparison with Marfan syndrome. Jpn J  
Radiol. 2010 May;28(4):273-7.

Akutsu K, Morisaki H, Okajima T, Yoshimuta  
T, Tsutsumi Y, Takeshita S, Nonogi H, Ogino  
H, Higashi M, Morisaki T. Genetic analysis  
of young adult patients with aortic  
disease not fulfilling the diagnostic  
criteria for Marfan syndrome. Circ J. 2010  
May; 74(5): 990-7

上野 亮・細川 雄亮・宗像 亮・時田 祐吉・

坏宏一・山本 剛・佐藤 直樹・田中 啓治 甲  
状腺機能亢進症治療中に心室細動を呈した3症  
例の検討 ICUとCCU 34(12): 1097-1102, 2010

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



過剰運動<hypermobility>症候群類縁疾患における診断基準の確立ならびに病態解明

分担研究課題：過剰運動<hypermobility>症候群に関わる類縁疾患における疼痛に関する課題の抽出

分担研究者 中西一浩 日本医科大学付属病院 緩和ケア科

研究要旨： 過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類 728.5, ICD-10 分類 M35.7）は、複数の関節過可動を来す症候群である。診療現場での認知度は低く、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における過剰運動症候群の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。日本医科大学付属病院遺伝診療科・緩和ケア科を受診している過剰運動<hypermobility>症候群罹患者において、既往歴、質問紙調査（自覚症状）ならびに理学的所見から疼痛に関する課題の抽出を行った。遺伝診療科を受診し過剰運動<hypermobility>症候群と診断した全員に明らかな誘因のない複数関節での慢性的疼痛を認め、脱臼部位に限らない全身的な関節痛への対応に苦慮されている例が多かった。疼痛への対応は様々であり、非ステロイド系鎮痛薬での対応が難しく、オピオイド使用による疼痛管理を必要とする者もみられていた。本症候群は、関節可動性とそれに伴う脱臼と疼痛が課題の中心であり、本症候群において疼痛管理への対応や医療者の理解の向上は、患者のQOLは向上すると考えられた。

#### A. 研究目的

過剰運動<hypermobility>症候群（ICD-9 分類 728.5, ICD-10 分類 M35.7）は、複数の関節過可動を来す症候群である。診療現場での認知度は低く、これまで全国調査が行われたことはなく、本邦における過剰運動症候群の実態（患者数、診療状況）は全くわかっていない。本症候群の疼痛ならびに疼痛管理の実態を把握する。

#### B. 研究方法

日本医科大学付属病院遺伝診療科・緩和ケア科を受診している過剰運動<hypermobility>症候群罹患者において、既往歴、質問紙調査（自覚症状）ならびに理学的所見から疼痛に関する

課題の抽出を行った。

#### C. 研究結果

遺伝診療科を受診し過剰運動<hypermobility>症候群と診断した全員に明らかな誘因のない複数関節での慢性的疼痛を認め、脱臼部位に限らない全身的な関節痛への対応に苦慮されている例が多かった。疼痛への対応は様々であり、非ステロイド系鎮痛薬での対応が難しく、オピオイド使用による疼痛管理を必要とする者もみられていた。

#### D. 考察

本症候群は、関節可動性とそれに伴う脱臼と疼痛が課題の中心であり、本症候群において疼痛管理への対応や医療者の理解の向上は、患者のQOLは向上すると考えられた。

## E. 結論

過剰運動<hypermobility>症候群において、疼痛症状の把握ならびに対応は、QOL 向上に向けて最重要の課題である。「臨床像・自然歴」が明らかではない。今後、医療機関での経時的経過を把握し自然歴を明確にすることは本症候群の病態を明らかにする一歩であり、本症候群の症状進行の予防、治療方法の開発に結び付けたい。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Sato C, Okabe T, Nakanishi K, Sakamoto A.  
A case of cancer pain management by  
long-term intrathecal PCA. J Nippon Med  
Sch. 2010;77:333-7

### 2. 学会発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし