

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
自律神経症状に関する課題の抽出

分担研究者 池園哲郎 日本医科大学付属病院 耳鼻咽喉科

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。欧米での過剰運動症候群では自律神経症状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。現病歴ならびに既往歴を通して、自律神経症状である起立性低血圧を来している者は半数以上に認め、時に日常生活への影響を来していることがみられた。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。本症候群の自律神経症状の実態を把握する。

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自律神経症状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>症候群と診断した半数以上に自律神経症状である起立性低血圧を来している者は半数以

上に認めていた。経過の中で、体位により起立性低血圧を予防できている方がいる一方で、時に日常生活への影響を来している方もいるが、医療機関での対応されている方は殆どいなかった。

D. 考察

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、自律神経症状との関連も明らかではない。今後の自律神経症状を来す原因・対応は従来の起立性調節障害と同様と考えて良いかに関しては、病態解明に基づくさらなる検討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、自律神経症状は、QOL 向上に向けた課題である。「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

Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, Sekiguchi

S, Pawankar R, Baba S,

Yagi T Temporal analysis of profuse fluid leakage (gusher) from

Cochleostomy. Acta Oto-Laryngologica.

130(8) 881-887 2010

Li L, Ikezono T, Sekine K, Shindo S,

Matsumura T, Pawankar R, Ichimiya

I, Yagi T. Molecular cloning of the

Coch gene of guinea pig inner ear

and its expression analysis in cultured

fibrocytes of the spiral

ligament. Acta Oto-Laryngologica

130(8) 868-880 2010

Hosokawa S, Mizuta K, Nakanishi H, Hashimoto

Y, Arai M, Mineta H,

Shindo S, Ikezono T. Ultrastructural

localization of cochlin in the rat

cochlear duct. Audiol Neurotol. 15(4)

247-253 2010

Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Morizane

T, Pawankar R, Watanabe A, Miura M, Yagi T.

The performance of CTP detection test for

thediagnosis of perilymphatic fistula.

AudiolNeurotol. 15(3) 168-174

2010

池園哲郎、清千鶴子、酒主敦子、小泉康雄、新

藤晋、八木聡明 めまい及び随伴症状に

対するカリジノゲナーゼとアデノシン三

リン酸二ナトリウムの治療効果比較

EquilibriumResearch

69(1)

16-26 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

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：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～

分担研究者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

研究要旨：エーラスダンロス症候群（Ehlers-Danlos Syndrome；EDS）は、皮膚の過伸展性、関節弛緩など結合組織の脆弱性を持つ先天性疾患の総称であり、全体としての頻度は1/5000人程度と推定されている。6大病型の一つである関節型EDSは、関節過動性を主症状とし、一般に最も軽症のEDS病型と認識されているが、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。関節症状（過伸展、反復性脱臼、動揺）、慢性疼痛、皮膚症状（過伸展、脆弱性、易出血性）、自律神経症状（起立性低血圧）といった関節型EDSの主要症状に加えて、発達障害（Asperger症候群）、神経症状（嚥下障害、深部腱反射亢進、意識消失）、耳鼻科症状、内分泌症状、および進行性の経過といった特徴を兼ね備えた5家系（11人）を見出した。これらは、特異な臨床的特徴から関節型EDSの1つのサブグループを構成する新しい疾患概念と推測される。

A. 研究目的

エーラスダンロス症候群（Ehlers-Danlos Syndrome；EDS）は、皮膚の過伸展性、関節弛緩など結合組織の脆弱性を持つ先天性疾患の総称であり、全体としての頻度は1/5000人程度と推定されている。1997年、Villefrancheで開催された専門家による命名会議において、古典型（Classical type）、関節型（Hypermobility type）、血管型（Vascular type）、後側彎型（Kyphoscoliosis type）、多発関節弛緩型（Arthrochalasia type）、皮膚脆弱型（Dermatosparaxis type）の6病型に分類された。各病型の頻度、遺伝形式、原因遺伝子、および診断法を表1に示す。いずれも、コラーゲン分子そのもの、または修飾酵素の遺伝子変異により生じる（Am J Med Genet 77:31-37, 1998）。

関節型EDSは、関節過動性を主症状とし、一般に最も軽症のEDS病型と認識されているが、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。頻度は1/5000～20,000とされる。少数例にテネイン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。

Beightonの基準で4/9以上の関節過動および4つ以上の関節の3か月以上の疼痛を特徴とするhypermobility syndromeという疾患があるが、現在は関節型EDSと同一疾患と位置づけられることが多い。

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、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。

信州大学医学部附属病院は、EDS、マルファン症候群を中心に、遺伝性結合組織疾患患者の包括的診療を行う、わが国有数の施設である。平成 22 年度、関節型 EDS を 6 家系見出したが、そのうち 5 家系は、深部腱反射亢進などの神経症状および発達障害を伴い、その後急速に多系統の合併症が重症化する、という点できわめて類似した臨床像を呈していた。本分担研究の目的は、これらの症例の臨床的検討を行い、遺伝的共通性を示唆する関節型 EDS の 1 サブタイプといえるかどうかを検証することである。

B. 研究方法

平成 22 年 4 月から 1 年間に、当診療部に受診した関節型 EDS 6 家系のなかで、類似した臨床像を呈する 5 家系を見出した。

本研究では、これら 5 家系の臨床症状を診療録から収集し、分析した。なお、本研究は、信州大学医学部 医倫理委員会において承認された「先天性結合組織疾患の病態解析」の一環として行われた。

C. 研究結果

家系 1

- ・ 発端者 (23 歳女性) : 重度関節過伸展・反復性脱臼・動揺、重症慢性疼痛、皮膚中等度過伸展・易出血性・脆弱性、重度起立性低血圧、軽度呼吸不全、重度過敏性腸炎、重度排尿障害、滲出性中耳炎様症状、中等度嚥下障害、重度深部腱反射亢進、重度意識消失、重度易疲労感、発達障害、症状は急速進行性。神経内科医による精査が行われるが、異常なし。

- ・ 母 (49 歳) : 中等度の関節過伸展、軽度の脱臼、中等度慢性疼痛、症状は進行性。

家系 2

- ・ 発端者 (28 歳女性) : 中等度の関節過伸展・反復性脱臼・動揺、重症慢性疼痛、軽度皮膚過伸展・脆弱性・易出血性、中等度起立性低血圧、気胸の既往・上気道炎後の咳遷延、便秘・胃食道逆流、耳管開放と狭窄とを反復・滲出性中耳炎、甲状腺機能亢進症の既往、軽度嚥下困難、軽度深部腱反射亢進、意識消失、中等度疲労感、学校適応障害の既往、症状は進行性。神経内科医による精査が行われるが、異常なし。
- ・ 妹 (22 歳) : 肩・顎関節脱臼の反復・股関節のずれ、慢性疼痛。
- ・ 甥 (2 歳) : 全身関節弛緩・反復性脱臼。

家系 3

- ・ 発端者 (27 歳女性) : 中等度関節過伸展・反復性脱臼・動揺、中等度慢性疼痛、軽度皮膚過伸展、中等度起立性低血圧、中等度深部腱反射亢進、軽度意識消失、中等度易疲労感、発達障害 (Asperger 症候群)、症状は進行性。
- ・ 兄 (28 歳) : 反復性肩関節脱臼、手指関節過伸展、手首痛。

家系 4

- ・ 発端者 (38 歳女性) : 中等度関節過伸展・反復性脱臼・動揺、重症慢性疼痛、軽度皮膚過伸展・易出血性・脆弱性、耳鳴り・低音域の聴力低下、甲状腺機能亢進症の既往、中等度深部腱反射亢進、中等度易疲労感、症状は進行性。

家系 5

- ・ 発端者 (10 歳男児) : 重度関節過伸展・反復性脱臼・動揺、中等度皮膚過伸展・易出血性、

中等度嚙下障害、発達障害 (Asperger 症候群)、症状は急速進行性。神経筋疾患専門医療機関で、筋生検、筋電図、神経伝導速度、脳 MRI 施行されるが、異常なし。

- ・ 姉 (15 歳) : 軽度関節過伸展、発達障害 (Asperger 症候群)。
- ・ 母 (42 歳) : 軽度関節過伸展、重症慢性疼痛、易疲労感、発達障害 (Asperger 症候群様)、症状は進行性。

典型的経過 (家系 1 の発端者)

23 歳女性。生来全身の関節弛緩あり、小学校時代から転倒、下痢、立ちくらみをしやすい、などの症状があった。また、つま先立ちで歩くことが得意であった。中学校時代、1 週間、両足が内反し、立てなくなることがあった。膝関節に始まり、足・股関節、背部の疼痛が出現した。高校時代にも右足が内反し、1 週間立位不能となった。また、胃痛、黒色便あり、胃内視鏡で慢性胃炎と診断された。19 歳、踵クローヌスが出現した。全身性の関節弛緩、動揺、筋萎縮が進行し、20 歳で杖歩行、21 歳には車椅子での移動となった。22 歳、当科初診時、座位がとれたが、数か月の経過で急速に、体幹維持機能不全、全身性難治性疼痛、呼吸困難、排尿障害、低血圧、意識消失発作などの症状が進行し、頸部から体幹保持機能付きの電動車椅子、BIPAP、モルヒネ大量投与、尿カテーテル留置など濃厚なケアを要する状態に至っている。また、小学校時代より対人関係の困難さがあり、中学校時代に発達障害と診断された。

D. 考察

当科診療中の患者のなかで、関節症状 (過伸展、反復性脱臼、動揺)、慢性疼痛、皮膚症状 (過伸展、脆弱性、易出血性)、自律神経症状 (起立性低血圧) といった関節型 EDS の主要症状に

加えて、嚙下障害、深部腱反射亢進、意識消失などの神経症状、および、発達障害 (Asperger 症候群) を呈し、進行性の経過をたどるという特徴を兼ね備えた 5 家系 (11 人) を見出した。以下、系統ごとの特徴をまとめる。

関節症状

過伸展性・反復性脱臼・動揺は、軽度から重度まで様々である。家系 5 の発端者は 10 歳未満で、家系 1 の発端者は 20 歳前後で歩行不能となった。既知の神経筋疾患の存在は否定的であり、関節不安定性 (動揺) が運動機能低下の主因であると推測された。

慢性疼痛

軽度から中等度まで様々である。家系 1、2、4 の発端者が麻薬系鎮痛薬を使用していた。関節運動に伴った関節痛が主である様子であったが、天候や疲労などにも影響を受けるようであった。

皮膚症状

過伸展性は軽度から中等度であり、古典型のように顕著ではなかった。しかしながら、経過中に徐々に伸展性が進行する例もあった (家系 1 発端者、家系 2 発端者)。

自律神経症状

発端者のうち 3 人 (家系 1、2、3) が、明らかな起立性低血圧を認め、うち 2 人が投薬を受けていた。

消化器症状

家系 1 の発端者が、下痢と便秘を繰り返す過敏性腸炎症状および慢性胃炎症状を呈していた。家系 2 の発端者が便秘と胃食道逆流を認めた。

泌尿器症状

家系 1 の発端者が、排尿障害を呈し、尿カテーテル留置を要していた。

耳鼻科症状

家系 1、2、3 の発端者が、滲出性中耳炎症状を呈していた。家系 2 の発端者においては、詳細な耳鼻科診察により、耳管の開放と狭窄を併発している状態であることがわかった。

内分泌症状

家系 2、3 の発端者が甲状腺機能亢進症の既往を有し、投薬を受けていた。

神経症状

家系 1、2、5 の発端者が嚥下障害/困難を呈していた。家系 1、2、3、4 の発端者において深部腱反射亢進が認められたが、脳・脊髄 MRI にて病巣を同定することはできなかった。家系 1、2、3 の発端者が突然の意識消失を起こしていた。

発達障害

家系 1、3、5 の発端者および家系 5 の姉が、Asperger 症候群と診断されていた。家系 1、5 では発達障害としても重症であり、身体症状と関連していると推測された。

経過

発端者は全員進行性の経過をたどっていた。家系 2、3、4 の発端者も関節不安定性および易疲労性のため、早晚歩行困難になる可能性があるかと推測された。

遺伝形式

家系 1、5 では常染色体優性遺伝が推測される。家系 2、3 では発端者の両親情報が乏しく、罹患しているかどうか不明であり、遺伝形式は明らかでない。

罹患非罹患の判断は、困難である可能性がある。その理由は、①症状は同一家系内でも幅があると推測されること。②慢性疼痛や軽度の関節症状である場合、医療機関へは受診しない可能性があること。③受診したとしても系統疾患の潜

在が考慮されず、症候群としての診断に至らない場合が多いと推測されること。

E. 結論

関節症状（過伸展、反復性脱臼、動揺）、慢性疼痛、皮膚症状（過伸展、脆弱性、易出血性）、自律神経症状（起立性低血圧）といった関節型 EDS の主要症状に加えて、発達障害（Asperger 症候群）、神経症状（嚥下障害、深部腱反射亢進、意識消失）、耳鼻科症状、内分泌症状など多彩な症状を呈し、進行性の経過をたどるといふ特徴を兼ね備えた 5 家系 (11 人) を見出した。これらは、特異な臨床的特徴から関節型 EDS の一つのサブグループを構成する新しい疾患概念と推測される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

古庄知己. 18 トリソミーの自然歴およびマネジメントの確立をめざして. 日本小児科学会誌 114 巻 4 号 : 637-645, 2010

Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N. A New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-related

- Manifestations. *Am J Med Genet Part A*. 2010 June; 152A(6): 1333-1346.
- Miyake N, Kosho T(equal contribution), Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saitsu H, Tsurusaki Y, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat*. 2010 Aug;31(8):966-74.
- 古庄知己, 渡邊淳, 森崎裕子, 福嶋義光, 籀持淳. 難治性疾患克服研究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* 第31巻3号:157-161, 2010. 12月
- Shimaoka Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Isei T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, Hatamochi A. Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):704-10.
- Goto Y, Uhara H, Murata H, Koga H, Kosho T, Yamazaki M, Takata M, Okuyama R. Leg ulcers associated with positive lupus anticoagulant in two cases of Klinefelter's syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2011 Jan;91(1):90-1.
- Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet*. 2011 Feb;56(2):110-24.
- Narumi Y, Kosho T, Tsuruta G, Shiohara M, Shimazaki E, Mori T, Shimizu A, Igawa Y, Nishizawa S, Takagi K, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y. Genital abnormalities in Pallister-Hall syndrome: Report of two patients and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2010 Dec;152A(12):3143-7.
- Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S, Kosho T, Fukushima Y. Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk. *Clin Ther*. 2010 Nov;32(12):2048-52.
- Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y, Hirahara F, Matsumoto N. Breakpoint determination of X;autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure.

J Hum Genet. 2011 Feb;56(2):156-60.

療指針 15 版 (in press)

古庄知己. 奇形・染色体異常の遺伝カウンセリング. 小児科診療 2010 年増刊号 小児の
治療指針. 906-909, 2010 (4 月 30 日).

古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群. 今日の小児
治療指針 15 版 (in press)

古庄知己. 先天異常児の発達支援. 特集「周産
期医療がめざすディベロプメンタルケア
—胎児期からはじめる発達支援」周産期医
学 第 40 巻第 5 号: 615-618, 2010 (5 月
10 日)

古庄知己. 遺伝カウンセリング. 周産期医学必
修知識第 7 版 2011 (in press)

2. 学会発表

古庄知己. 遺伝子診療部の活動と最近のトピッ
ク 「信大病院の窓」松本市医師会会報
第 509 号 8-12, 2010 (10 月号)

古庄知己 1), 三宅紀子 2), 大橋博文 3), 西
村玄 4), 福嶋義光 1), 松本直通 2). 1)
信州大学医学部附属病院遺伝子診療部,
2) 横浜大学院医学研究科環境分子医科
学, 3) 埼玉県立小児医療センター遺伝科,
4) 都立清瀬小児病院放射線科. 顔貌上の
特徴, 先天性多発関節拘縮, 進行性の皮
膚・関節弛緩および全身脆弱性を呈する
新型エーラスダロス症候群. 第 33 回日
本小児遺伝学会学術集会 (平成 22 年 4 月
22 日 於 いわて県情報交流センター
「アイーナ」, 盛岡) (一般演題)

古庄知己. 脱臼, 皮膚裂傷を繰り返す 30 歳女
性. 視診・触診でわかる内科疾患の診かた
—診断力がアップする厳選症例 100 問 金
原出版 69-70, 2010 (12 月 20 日)

古庄知己. 保因者診断とその進め方. 遺伝子医
学 MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンド
ブック」, メディカルドゥー (in press)

古庄知己 1), 簗持淳 2), 渡邊淳 3), 森崎裕
子 4), 福嶋義光 1). 1) 信州大学医学部
附属病院遺伝子診療部, 2) 獨協医科大学
皮膚科, 3) 日本医科大学遺伝子診療科,
4) 国立循環器病センター研究所バイオサ
イエンス部. 難治性疾患克服研究事業による
血管型エーラスダロス症候群の実態
調査. 第 34 回日本遺伝カウンセリング学
会 (平成 22 年 5 月 28~30 日 於 東京女
子医科大学, 東京) (一般演題)

古庄知己. 検査実施の妥当性 (カンファレンス
と倫理委員会). 遺伝子医学 MOOK 別冊「遺
伝カウンセリングハンドブック」, メディ
カルドゥー (in press)

古庄知己. 健康管理 (遺伝カウンセリングから
地域の医療や福祉へ). 遺伝子医学 MOOK 別
冊「遺伝カウンセリングハンドブック」,
メディカルドゥー (in press)

古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群の臨床・疫学.
特集「Weak connective tissue disease の
肺病変」日本胸部臨床 (in press)

古庄知己. 18 トリソミー症候群. 今日の小児治

古庄知己 1, 2), 三宅紀子 3), 水本秀二 4),
簗持淳 5), 古市達也 6), 高橋淳 7),
加藤博之 7), 河村理恵 2), 涌井敬子 2),
才津浩智 3), 大橋博文 8), 西村玄 9),
福嶋義光 1, 2), 池川志郎 6), 山田修平
4), 菅原一幸 4), 松本直通 3). 1) 信

州大学医学部附属病院遺伝子診療部, 2) 信州大学医学部遺伝医学予防医学講座, 3) 横浜市立大学医学部遺伝学, 4) 北海道大学大学院先端生命科学研究所・生命科学院・生命情報分子科学コース・細胞膜分子科学分野プロテオグリカンシグナリング医療応用研究室, 5) 獨協医科大学皮膚科, 6) 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, 7) 信州大学運動機能学講座, 8) 埼玉県立小児医療センター遺伝科, 9) 東京都立小児総合医療センター放射線科. Dermatan-4-sulfotransferase 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群. 第 55 回日本人類遺伝学会 (平成 22 年 10 月 27 日～30 日 於 大宮ソニックシティ, さいたま) (一般演題)

古庄知己. 酵素補充療法が可能となった先天性代謝異常症に対する遺伝医療. 第 9 回 NNC・第 6 回長野県酵素補充療法研究会 (平成 22 年 5 月 1 日, 信州大学医学部附属病院, 松本) (招待講演)

古庄知己. 日本におけるエーラスダンロス症候群の研究について. JEFA 第 4 回会合 (平成 22 年 5 月 23 日 於 日本医科大学, 東京) (招待講演)

古庄知己. 難聴の遺伝カウンセリング～その実際～. 第 2 回難聴遺伝子の研究会 (平成 21 年 7 月 3 日 於 虎ノ門病院, 東京) (招待講演)

古庄知己. 18 トリソミー児へのよりよい医療の確立をめざして. 18 トリソミーの会主催公開シンポジウム (平成 22 年 9 月 11 日 於 タワー船堀, 東京) (招待講演)

古庄知己. 先天性疾患をめぐる生命倫理～18 ト

リソミーの調査から見えてくるもの～第 187 回大阪小児科学会・シンポジウム「小児疾患における臨床遺伝学の進歩」(平成 22 年 9 月 26 日 於 大阪医科大学 臨床第 1 講堂, 大阪) (大阪小児科学会誌 第 27 巻 第 3 号, 座長: 篠原徹近畿大学医学部小児科学教授, 金子一成関西医科大学小児科教授) (招待講演)

古庄知己. 染色体異常症. 第 55 回日本人類遺伝学会 Education Program「疾患 2: 難治性疾患のマネージメントと新規治療法の展望」(平成 22 年 10 月 27～30 日 於 大宮ソニックシティ, さいたま) (招待講演)

古庄知己. 遺伝カウンセリングロールプレイ実習. 第 55 回日本人類遺伝学会 公開講座「卒前医学教育における遺伝医学系統講義・モデル授業」(平成 22 年 10 月 27～30 日 於 大宮ソニックシティ, さいたま) (招待講演)

古庄知己. 信州大学医学部附属病院における神経線維腫症 1 型の診療. 第 2 回日本レックリングハウゼン病学会学術集会 ワークショップ「遺伝カウンセリング」(平成 22 年 11 月 14 日 於 慶應義塾大学三田キャンパス, 東京) (招待講演)

水内麻子, 古庄知己. 信大病院における周産期遺伝医療と認定遺伝カウンセラーの役割. 第 16 回信州遺伝子診療研究会 (平成 23 年 1 月 28 日 於 旭町合同庁舎信大病院会議室, 松本) (招待講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

雑誌

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渡邊淳	先天奇形症候群の診断と予後	渡辺とよ子	新生児医療小児科ピクシス16	中山書店	東京	2010	288-289
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	はじめて出会う生命倫理	有斐閣		77	2011
坏宏一	大動脈瘤	水野杏一・安武正弘・平山悦之	医学スーパーラーニングシリーズ 循環器内科学	シュブランガー ジャパン		330-332	2010
坏宏一	大動脈解離	水野杏一・安武正弘・平山悦之	医学スーパーラーニングシリーズ 循環器内科学	シュブランガー ジャパン		333-336	2010
古庄知己	脱臼, 皮膚裂傷を繰り返す30歳女性		視診・触診でわかる内科疾患の診かたー診断力がアップする厳選症例100問	金原出版		69-70	2010

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawabata Y, Watanabe A, Yamaguchi S, Aoshima M, Shiraki A, Hatamotochi 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, Taka hashi R, Wata be A, Mukai M, Noma S, Fukuda K	Too friable to treat?	Lancet	375	1578	2010
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
Banyar Than Nain g, Watanabe A, S himada T	A novel mutation screening syste m for Ehlers-Danlos Syndrome, va scular type by high-resolution m elting curve analysis in combina tion with small amplicon genotyp ing using genomic DNA.	Biochem Biophys Res Commun	405:	368-372,	2011
Watanabe A, Kara sugi T, Sawai H, Banyar Tang Nain ng, Ikegawa S, O rimo H, Shimada T	Prevalence of c.1559delT in ALP L, a common mutation resulting i n the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese an d effects of the mutation on het erozygous carriers.	J Hum Genet	56	166-168	2011
鈴木浩臣、坏宏 二、佐藤直樹	hANP製剤：心不全治療	Heart View	14	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	ICUとCCU	35	187-190	2011
Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Tsut sumi Y, Akutsu K, Naito H, Sugi mura K	High prevalence of vertebral art ery tortuosity of Loeys-Dietz sy ndrome in comparison with Marfan syndrome.	Jpn J Radiol	28	273-7	2010
Akutsu K, Morisa ki H, Okajima T, Yoshimuta T, Ts utsumi Y, Takesh ita S, Nonogi H, Ogino H, Higash i M, Morisaki T	Genetic analysis of young adult patients with aortic disease not fulfilling the diagnostic crite ria for Marfan syndrome	Circ J.	74	990-7	2010
Ikezono T, Sugizaki K, Shindo S, Sekiguchi S, Pawankar R, Baba S, Yagi T	Temporal analysis of profuse fluid leakage (gusher) from Cochleostomy	Acta Oto-Laryngologi ca.	130	881-887	2010

Li L, Ikezono T, Sekine K, Shindo S, Matsumura T, Pawankar R, Ichimiya I, Yagi T	Molecular cloning of the Coch gene of guinea pig inner ear and its expression analysis in cultured fibrocytes of the spiral ligament.	Acta Oto-Laryngologi	130	868-880	2010
Hosokawa S, Mizuta K, Nakanishi H, Hashimoto Y, Arai M, Mineta H, Shindo S, Ikezono T	Ultrastructural localization of cochlin in the rat cochlear duct.	Audiol Neurotol	15	247-253	2010
Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Morizane T, Pawankar R, Watanabe A, Miura M, Yagi T	The performance of CTP detection test for the diagnosis of perilymphatic fistula.	Audiol Neurotol.	15	168-174	2010
池園哲郎、清千鶴子、酒主敦子、小泉康雄、新藤晋、八木聰明	めまい及び随伴症状に対するカリジノゲナーゼとアデノシン三リン酸二ナトリウムの治療効果比較	Equilibrium Research	69	16-26	2010
古庄知己	18トリソミーの自然歴およびマネジメントの確立をめざして	日本小児科学会誌	114	637-645	2010

Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N.	A New Ehlers-Danlos Syndrome with Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multisystem Fragility-related Manifestations	Am J Med Genet Part A	152A	1333-1346	2010
Miyake N, Kosho T (equal contribution), Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saito H, Tsurusaki Y, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N	Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome	Hum Mutat	31	966-74	2010
Shimaoka Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Ise T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, Hatamochi A	Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome	Br J Dermatol (4):	163	704-101	2010
Goto Y, Uhara H, Murata H, Koga H, Kosho T, Yamazaki M, Takeata M, Okuyama R	Leg ulcers associated with positive lupus anticoagulant in two cases of Klinefelter's syndrome	Acta Derm Venereol	91	90-1	2011

Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsuuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makiyama Y, Hata A, Inazawa J	Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies	J Hum Genet.	56	110-24	2011
Narumi Y, Kosho T, Tsuruta G, Shiohara M, Shimazaki E, Mori T, Shimizu A, Iigawa Y, Nishizawa S, Takagi K, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y	Genital abnormalities in Pallister-Hall syndrome: Report of two patients and review of the literature	Am J Med Genet A	152A	3143-7	2010
Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S, Kosho T, Fukushima Y	Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk	Clin Ther. Nov;32(12):2048-52.	32	2048-52	2010
Nishimura-Tadaki A, Wada T, Banno G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saito H, Fukushima Y, Hirahara F, Matsumoto N	Breakpoint determination of X:autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure.	J Hum Genet.	56	156-60	2011

本邦における Hypermobility Syndrome 診断基準

(改訂版ブライトン診断基準(Grahame, 2000)を改訂)

<診断基準>

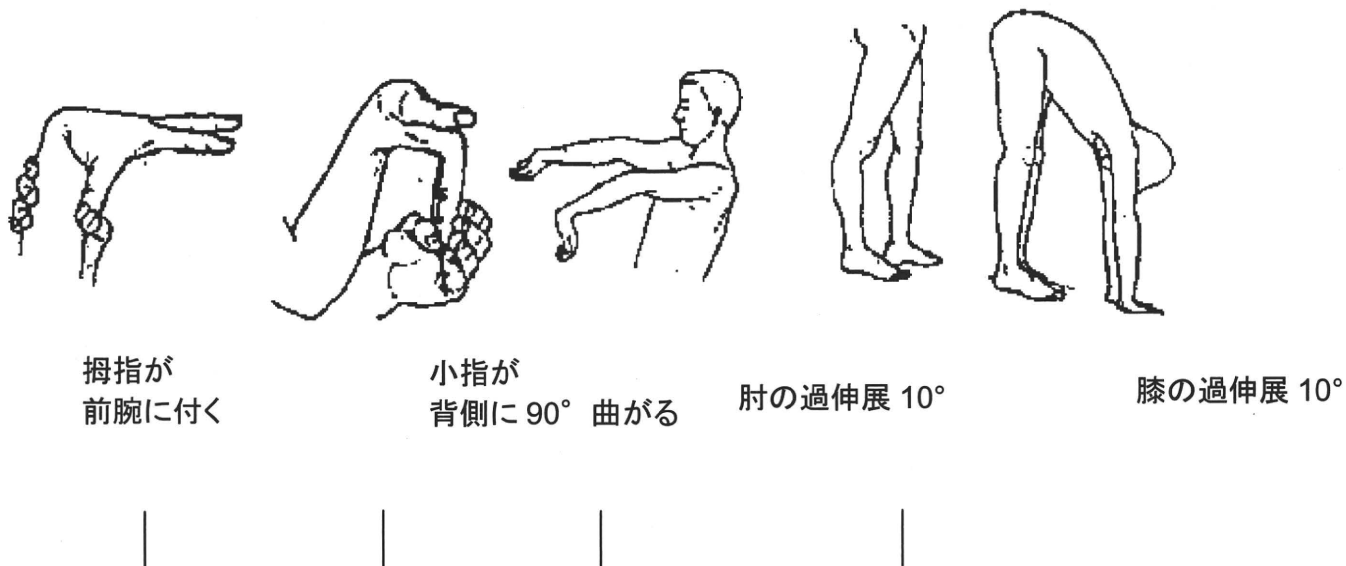
必須項目:

- 複数の関節で不安定性(可動域の亢進・関節過可動)がある
(バイトンスコア(下記ご参照)9点満点中4点以上)
- 2箇所以上の関節での、原因不明の複数回の脱臼・亜脱臼がある
- 3カ月以上続く慢性的な関節痛がある

特記事項:

- 皮膚の弛緩・過伸展は必ずしも見られない
- エーラス・ダンロス症候群と診断されている方も含む
- 関節の手術を行った後、数ヶ月程度で関節の不安定性が再発する際に本疾患が疑われる
- マルフアン症候群、ロイスディエツ症候群などの症候性疾患、染色体異常症などを除く

関節可動亢進の測定法【9点満点】(バイトンスコア:1973)



拇指が
前腕に付く

小指が
背側に90° 曲がる

肘の過伸展 10°

膝の過伸展 10°

左右1点ずつ

米国での状況 (Gene Reviews) :

米国では、関節可動亢進型エーラスダンロス症候群と同一と扱われている。

GRJ GeneReviewsJapan

<http://grj.umin.jp>

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 Review 著者: Howard P Levy, MD, PhD

日本語訳者: 渡邊 淳 (日本医科大学付属病院 遺伝診療科)

Gene Review 最終更新日: 2010. 4. 27. 日本語訳最終更新日: 2010. 5. 31.

原文 Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1279/>

要約

疾患の特徴

関節可動亢進型エーラスダンロス症候群(EDS)は、筋骨格システムを中心とした明らかな合併症が起きるにもかかわらず、最も重症度の低い EDS と一般的に考えられている。皮膚は平滑、ビロード状の感触があり、軽度に過伸展することがある。亜脱臼および脱臼はよくおきる。脱臼は自然にあるいは軽度の外傷で生じ、鋭い痛みを伴う。変形性関節症もよくみられる。急性の脱臼や変形性関節症と関連しない慢性的な疼痛は、重大な合併症であり、身体的にも心理的にも負担となる。挫傷はおきやすい。

診断・検査

関節可動亢進型 EDS の診断は臨床評価および家族歴に基づく。大半の関節可動亢進型 EDS は原因遺伝子も未知で座位も不明である。テネイシン (tenascin) X(TNXB 遺伝子によってコードされる)のハプロ不全は一部の関節可動亢進型 EDS に関連がある。

臨床的マネジメント

症状に対する治療: 理学療法は個人に即して対応する。装具(関節安定性を向上する締め金; 下肢関節へのストレスを軽減させる; 車椅子あるいはスクーター; 睡眠の質を改善する快適なマットレス); 鎮痛剤は症状にあわせて処方される; 胃炎/逆流/消化遅延/過敏性腸症候群への適切な治療; 進行性の大動脈拡張へのβ遮断薬; 心理ならびに(または)苦痛に対処するカウンセリング。

一時症候の予防: 関節安定性を向上するために筋張力を増加させる低抵抗運動; 指および手が力まない適切な筆記用具。

二次合併症の予防: カルシウム(ビタミン D); 骨密度を最大にする低荷重の負荷運動;

定期検査: 骨量減少を確認した場合は、DEXA を2年に一度。

回避すべき薬剤/環境: 関節過伸展; 抵抗/等尺性運動は関節不安定および痛みを悪化させる可能性がある; 負担のかかる運動は、急性亜脱臼、脱臼、慢性疼痛および変形性関節症のリスクを高める; 松葉づえ、杖および歩行器は上肢への負荷を増加し、利用には注意が必要。

遺伝カウンセリング

関節可動亢進型 EDS は常染色体優性形式で遺伝する。本症候群と診断される方の大半は片親が罹患している。新生突然変異により引き起こされる割合は不明である。関節可動亢進型 EDS の方の児は、それぞれ 50% の確率で疾患を受け継ぐ。出生前診断はできない。

診断

臨床診断

エーラスダングロス症候群 (EDS) のすべての病型に対する臨床診断基準および新しい病型命名法は Beighton ら (1998) により提案された。関節可動亢進型 EDS は主に柔らかい皮膚を伴う関節弛緩および易挫傷により特徴づけられるが、他の器官系 (特に胃腸・心血管) の症状も頻繁に合併する。古典型 EDS とは皮膚および軟部組織のより一層顕著な症状 (後述) で区別される。

関節可動亢進型 EDS の診断は臨床評価および家族歴に基づく。下記に表示する基準は、Beighton ら (1998) の提案に著者の経験を反映し修正した。

大基準 関節可動亢進型 EDS の診断にはすべてを認める。

関節の過可動性。 Beighton スコア (9 点満点) を用いて 5 点以上で診断される (客観的に関節過可動を認めるが 5 点に満たない人もいる (過可動検査の感度と特異度の項を参照))。

以下のそれぞれを 1 点とする

- 各小指が 90 度以上過背屈する (左・右)
- 各拇指の過屈曲による前腕との接触 (左・右)
- 各肘関節の 10 度以上の過伸展 (左・右)
- 各膝関節の 10 度以上の過伸展 (左・右)
- 膝伸展位で脊柱を前屈させ手掌が床につく

皮膚は柔軟で、皮膚過伸展は正常あるいは軽度である。 皮膚過伸展は、余分でなく、またたるんでもいない皮膚で外傷の既往がない部位に、抵抗を感じるまで引っ張ることで評価する。理想的な部位は、前腕の掌側表面であり、正常値の上限は、およそ 1-1.5cm である。関節の伸側面は余分な皮膚が存在するため用いるべきではない。

皮膚脆弱や皮膚または軟部組織に他の明らかな異常所見がないこと。 これらがあれば他の病型の EDS を考慮する。その所見は以下のものである:

- 自然にあるいは容易に皮膚の切傷、裂傷
- 自然にあるいは容易に腱、靭帯、血管や他の内臓が裂傷、破裂
- 手術時の血管破裂や組織を突き破る縫合不全や破裂などの合併症
- 創傷の自然離開
- 再発または切開ヘルニア
- 明らかな皮膚過伸展性 (前腕の掌側表面において 1.5cm 以上)。
- 薄く、透き通る皮膚
- 萎縮性 (「シガレットペーパー」) 瘢痕 (関節可動亢進型 EDS においても、軽度な萎縮)

性瘢痕は、伸側面や腹壁のように特に理学的なストレスを受ける部位に認める).

モルスクム様偽腫瘍 (Molluscoid pseudotumors)

小基準は関節可動亢進型 EDS の診断を補助するが、確定には十分でない。

皮膚または軟部組織に明らかな脆弱性がなく、常染色体優性遺伝形式に一致した関節過可動亢進型 EDS の家族歴

反復性関節脱臼または亜脱臼

関節、肢および(または)腰背の慢性の痛み

容易な挫傷

腸機能障害(機能性胃炎、過敏性腸症候群)。

神経調節性低血圧症または体位性起立性頻脈

高狭口蓋

歯の叢生

関節過可動性検査の感度と特異度は、個人の年齢、性別および病歴に依存する。

5 歳(およそ)以下の幼児は、身体の柔軟性が強い傾向があるため、評価は難しい。

女性は、(平均して)男性より柔軟性がある。

加齢によって身体の柔軟性が失われる傾向がある。また、手術後または関節炎の関節では、しばしば可動範囲は狭くなる。家族歴陽性や小基準により本症候群が強く考慮される際には、上記の関節弛緩の既往や複数の関節弛緩の存在は Beighton スコア陽性の代わりになる。

検査

関節可動亢進型 EDS の原因は一般に未知である。

分子遺伝学的検査

遺伝子

テネイシン (tenascin) X(TNXB 遺伝子によりコードされる)の ハプロ不全を関節過可動亢進型 EDS の一部に認める。テネイシン X のハプロ不全では皮膚過伸展性または血液学的所見はなく、関節の典型的症状および柔らかい皮膚がみられる。

テネイシン X 欠損に関連した常染色体劣性形式をとる関節可動亢進型 EDS 患者の親族において一部(全員でない)に、関節可動亢進型 EDS に似た表現型が報告されている。

常染色体劣性テネイシン X 欠損 EDS の家族歴がない関節可動亢進型 EDS 80 例についての別に行われたコホートでは、6 例(7.5%)にテネイシン X 生化学的欠損を、2 例(2.5%)に TNXB 遺伝子変異を同定した。これら 6 名はみな典型的な関節弛緩を有し、多くは柔らかい皮膚を持ち、皮膚の過伸展や易出血性のみられた者はいなかった。

他の遺伝子座 原因および遺伝子座(あるいは遺伝子座)は、症例の大半で不明である。

分子遺伝学的検査: 研究 血清テネイシン X タンパク質検査は研究レベルでのみ利用可能である。

表 1 関節可動亢進型エーラスダンロス症候群の分子遺伝学的検査

遺伝子座名	検査方法	変異検出率 ¹	検査の実施可能性
TNXB	直接 DNA ²	不明	研究レベル ³

該当遺伝子に対する変異検出検査法の能力

直接 DNA は特異変異解析，変異スクリーニング，塩基配列解析，欠失・重複解析など他の分子遺伝学的検査の組み合わせによる研究検査である

GeneTest に掲載されている臨床的にこの遺伝子解析を行っているところはなく，臨床的に変異同定は研究室でのみ行われている

遺伝学的に関連のある疾患

常染色体劣性形式をとるエーラスダグロス症候群の方に，TNXB 遺伝子の変異/欠失をコンパウンドヘテロあるいはホモに有するテネイシン X 欠損が報告されている。関節弛緩，皮膚過伸展性，容易に挫傷はおきるが創傷治癒は正常で癒痕形成はない。隣接遺伝子 CYP21A2 の欠失による副腎過形成を合併している方もいる。

臨床像

自然経過 関節可動亢進型エーラスダグロス症候群(EDS)は，筋骨格系統を中心とした明らかな合併症が起きるにもかかわらず，最も重症度の低い EDS と一般的に考えられている。臨床症状には幅がある。診療を必要とした方の多くは女性である。疼痛や主たる関節の合併症は罹患男性ではより少ない。どちらの親から疾患を受け継ぐかによる重症度の差異は明らかではない。

皮膚 皮膚はしばしば柔和あるいはビロード状で，軽度の皮膚過伸展を認めることもある。圧力原性丘疹(体重負荷により踵の皮膚を通じた皮下脂肪の小ヘルニア)をよく認めるが，痛みはほとんどない。皮下球状塊およびモルスクム様偽腫瘍はこの病型の特徴でない。臨床的に有意な皮膚の病的状態はない。

筋骨格

関節弛緩：亜脱臼および脱臼は一般的であり，本疾患の主な症状である。それらは自然にあるいは最少の外傷により生じ鋭い痛みを伴う。整復は，自然に，あるいは患者本人または友人/親族によりなされることが多い。多くの患者で急性脱臼への医学的介入を通常必要としないが，痛みは発症より数時間から数日持続することもある。亜脱臼がない時にも，日常の活動における関節の動きは明らかに不安定で過剰となる。四肢，脊柱，肋椎および肋胸骨関節，鎖骨関節および下顎関節等すべての部位が含まれる。若年者および女性では，より高齢の者や男性に比べてかなりの弛緩を来す傾向がある。

骨関節炎：変形性関節症は，おそらく機械的ストレス増加で生ずる慢性的な関節不安定性に由来し一般に比べ若い年齢で起こる。

骨粗鬆症：関節可動亢進型 EDS および古典型での骨ミネラル濃度は，成人期の初期において健常対照群に比べ最大で 0.9 標準偏差 ((訳注) -0.9SD) 減少している。

痛み 急性の脱臼や変形性関節症と関連しない慢性的な疼痛は重大な合併症であり，身体的に 心理的にも負担となる。発症時期(早くて青年期，遅くて 50-60 歳代)，部位，期間，質，重症度および治療への応答はさまざまである。重症度は，診察および X 線検査に基づく見込みよりも大きく，疲労および睡眠障害を頻繁に伴う。関節弛緩の出現前や正しい診断の前には，しばしば慢性疲労症候群，線維筋痛，うつ病，心気症および/または怠けと診断されている。

慢性的な骨・関節の疼痛に加え少なくとも以下の 2 種類の疼痛症候群がある：