

EDSKT、MCEDS のほとんどの症例が、皮膚過伸展性一弛緩、内出血しやすい、脆弱性（容易に離開し、萎縮性癍痕を形成）、末端早老症ともいえる手掌の深い皺、圧迫への過敏性（上腕での血圧測定が疼痛のためできない）、皮下感染（膿瘍）の反復と瘻孔形成といった皮膚症状を呈していた。過剰な手掌の皺や創部の治癒遅延、内出血のしやすさは、ATCS 症例においても認められた。手掌の皺は年齢とともに深くなる傾向にあった。

心臓血管症状：

EDSKT の 7 症例が、巨大皮下血腫を経験していた。これは、しばしば急激に進行し、入院、輸血、外科的ドレナージを要する重篤な出血に至っており、皮下の動脈または静脈の破裂によるものと推測された。出血時間は、ATCS の 1 症例、EDSKT の 1 症例において延長していたが、EDSKT の 3 症例においては正常範囲内であった。

ATCS の 2 症例、EDSKT の 2 症例が先天性心疾患を有していた（心房中隔欠損が最多で 3 症例に認められた）。大動脈弁および僧帽弁の逆流を有する EDSKT の 1 症例は、感染性心内膜炎を併発した。

呼吸器症状：

EDSKT の 3 成人症例が、（血）気胸を発症した。

消化器症状：

EDSKT の 7 症例、MCEDS の 1 症例において便秘が、EDSKT の 1 症例、MCEDS の 1 症例において腹痛が認められた。ACTS の 1 症例は共通腸管膜を、別の 1 症例は胃結腸ひだの欠損および特発性の小腸捻転を呈した。EDSKT の 1 思春期例は閉塞性イレウスを伴う急性重症胃潰瘍を、2 成人例は大腸憩室炎、穿孔を生じた。MCEDS の 1 症例は、軸捻転に伴う十二指腸閉塞を呈した。

泌尿生殖器症状：

ATCS の 1 症例、EDSKT の 2 症例、MCEDS の 2 症例において、腎・膀胱結石が認められた。ATCS の 2 症例、MCEDS の 1 症例において、水腎症が認められた。EDSKT の 2 症例において、拡張し、収縮しない膀胱を呈し、尿路感染症を反復した。MCEDS の 1 症例では、腎下降と尿道狭窄に伴う水腎症を呈した。ATCS の 5 症例、EDSKT の 3 症

例において、停留精巣が認められた。そのうち、EDSKT の 1 症例では、小児期に精巣固定術が行われたが、成人後に性腺機能低下症を呈した。思春期以降の女性症例である EDSKT の 3 症例（うち 2 症例は正常月経、1 症例は初潮遅延と月経不順を呈した）、MCEDS の 2 症例において、乳房發育不全が認められた。妊娠経験のある女性症例はいなかった。

眼症状：

ATCS の 4 症例、EDSKT の 7 症例において斜視が認められた。EDSKT の 6 症例、MCEDS の 3 症例において屈折異常が認められた。ATCS の 1 症例、EDSKT の 3 症例、MCEDS の 2 症例において緑内障・眼圧上昇が認められた。EDSKT の 2 症例、MCEDS の 1 症例において小角膜、小眼球症が認められ、EDSKT の 1 症例、MCEDS の 2 症例において網膜剥離が認められた。

耳症状：

EDSKT の 4 症例、MCEDS の 2 症例において聴覚低下（うち EDSKT の 3 症例は高音域の低下であった）が認められた。

成長：

ACTS、EDSKT、MCEDS のなかで成長データの SD 値が得られた症例について検討した。出生時身長は平均 -0.5 SD、体重は平均 -0.6 SD、頭囲は平均 -0.2 SD であり、軽度の子宮内成長遅延を呈した。出生後の身長は平均 -0.9 SD、体重は平均 -1.5 SD、頭囲は平均 -0.2 SD であり、やせ型で相対的頭囲拡大を伴う軽度の成長遅延を呈した。

発達・脳神経症状：

ATCS の 2 症例、EDSKT の 7 症例、MCEDS の 3 症例において粗大運動発達遅延が認められた。独歩ができた症例では、開始年齢の中央値は 2 歳 1 か月（1 歳 5 か月 $-$ 4 歳）であった。EDSKT の 1 症例（32 歳）は、重度の足部変形と筋力低下により支えなしの独歩はできなかった。ATCS の 2 症例、EDSKT の 2 症例が軽度の精神遅滞を呈した。ATCS の 1 症例は、1.5 歳の時点では全般的な精神運動発達遅滞を呈していたが、7 歳時の IQ は 90 であった。ATCS の 5 症例、EDSKT の 2 症例において、脳 CT/MRI 上、脳室拡大または左右差が認められた。ATCS の 1 症例では左の透明中隔欠損

が認められた。EDSKT の 1 症例では脊髄係留が認められた。

D. 考察

それぞれ独立に発見された ATCS、EDSKT、MCEDS が、臨床的には異なる allelic diseases なのか、同一疾患の家族間または年齢による variability といえるのかを明らかにするため、新規症例および既報告症例の臨床症状の詳細な分析を行った。

比較的重症例が多く含まれ、また観察時期が出生時から幼少期に集中していた ATCS は、arthrogryposis syndrome すなわち多発関節拘縮症のカテゴリーとしてとらえられていた。他方、MCEDS は思春期以降の臨床像から EDS のカテゴリーとしてとらえられていた。我々の見出した EDSKT は年齢の幅が広く (2 歳～32 歳)、かつ詳細な情報を入手できたことから、出生時、小児期から成人期に至る臨床像の変化を克明に示しており、D4ST1 欠損に基づくこれらの症例が、臨床的にも同一疾患とすることを支持している。

皮膚・関節の過伸展性、各種組織の脆弱性という EDS の中核症状を持つことから、arthrogryposis syndrome というカテゴリーより、EDS とのカテゴリーの方が妥当と考えられる。基礎研究のデータが示唆する病態「D4ST-1 欠損→デコリンに付加するグリコサミノグリカンの組成変化 (デルマタン硫酸の消失) →デコリンが媒介するコラーゲン細線維の assembly 不全」からは、コラーゲンの生合成異常に基づく疾患と位置づけられ、こうした病因論的観点からも EDS との分類が妥当と考えられる。

本症の進行性結合組織脆弱性に関する症状 (皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫など) は、「デルマタン硫酸欠乏による、デコリンが媒介するコラーゲン細線維の assembly 不全」により説明可能であるが、顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮、先天性心疾患、脳神経異常など発生異常と位置づけられる症状もある。このことは、D4ST1 欠損に基づくデルマタン硫酸の欠乏状態が、結合組織の維持のみならず発生においても影響を及ぼしている可能性を示唆している。

ATCS、EDSKT、MCEDS を含めた D4ST1 欠損症は、デルマタン硫酸生合成経路において唯一同定

されている欠損症であり、デルマタン硫酸がヒト発生および細胞外マトリックス維持にどのような役割を果たすのかを初めて示すモデル疾患であるとして脚光を浴びている (Zhang *et al.*, *Prog Mol Biol Transl Sci* 93: 289-307, 2010)。

E. 結論

独立に発見された ATCS、EDSKT、MCEDS は、D4ST1 欠損に基づく臨床的に同一の疾患である。その症状は、進行性結合組織脆弱性 (皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫など) および発生異常 (顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮など) に特徴付けられ、EDS の新病型と結論付けられる。

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):966-974.
- 古庄知己, 渡邊淳, 森崎裕子, 福嶋義光, 箕持淳. 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.
- 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. 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. 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 (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. 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. 今日の小児治療
指針 15 版 (in press)

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. 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 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ンロ
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 いわて県民
情報交流センター「アイーナ」, 盛岡) (一
般演題)

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
ラスダン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 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院・
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ー, 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ーその実際ー. 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ー18トリソミーの調査から見えてくるものー 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ー, 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ー, 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

表 1

TABLE 1. Clinical Characteristics of Reported Patients with D4ST1 Deficiency (continued)

Family Patient	Origin	C187T / 4 Mutations	Age at initial publication (d, days; m, months; y, years)	Craniofacial								Skeletal								Cutaneous					Cardiovascular			Gastrointestinal		Others										
				Sex	Large fontanelle (early childhood)	Hypertelorism	Down-slanting palpebral fissures	Blue sclerae	Short nose with hypoplastic columella	Ear deformities	Palatal abnormalities	Long philtrum and thin upper lip	Small mouth / micro-retrognathia in infancy	Short neck	Slender face / protruding jaw from school age	Facial asymmetry from school age	Malformed habitus / slender build	Congenital multiple contractions	Recurrent / chronic joint dislocations	Pectus deformities	Spinal deformities	Peculiar fingers (tapering - slender and cylindrical)	Progressive talipes deformities	Hyperextensibility / redundancy	Bruisability	Fragility / atrophic scars	Fine / Acrogeria-like palmar creases	Hyperalgesia to pressure	Recurrent subcutaneous infections / fistula		Congenital heart defects	Valve abnormalities	Large subcutaneous hematomas	(Hemo) pneumothorax	Constipation					
ATCS	1	Turkish	V49X homo	3.5y	F	+	+	+	+	+	P, PR	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+									
	2			1.5y	M	+	+	+	+	+	R, PR		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-										
	3			6y	F	+	+	+	+	+	P		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						
	4	Japanese	Y293C homo	4y	M	+	+	+	+	+	LS	CL/CP	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
	5			7m	M	+	+	+	+	+	LS	CSP	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
	3	Austrian	R213P homo	04d	M	+	+	+	+	+	PR, LS			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
	6			12m	M	+	+	+	+	+	D, PR			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
	7												+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
	4	Turkish	R135G / L137Q	1-4mt	F	+	+	+	+	+				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
	8			1-4mt	F	+	+	+	+	+				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
	9			1-4mt	M	+	+	+	+	+				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
	10			3m	M	+	+	+	+	+	D, LS	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
	11			3m	M	+	+	+	+	+				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
		MCEDS																																						
	1	Turkish	V49X homo	22y	F	+	+	+	+	+	PR, LS	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
	2			21y	F	+	+	+	+	+		H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
	2	Indian	E334G/SX107 homo	12y	F						LS		-																											
		EDSKT																																						
	1	Japanese	P281L / Y293C	11y	F	+	+	+	+	+	LS	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
	2	Japanese	P281L homo	14y	F	+	+	+	+	+	LS	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
	3	Japanese	P281L homo	32y	M	+	+	+	+	+	LS	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
	4	Japanese	K69X / P281L	32y	M	+	+	+	+	+	LS	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
	5	Japanese	P281L / C289S	20y	F	+	+	+	+	+	LS	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
	6	Japanese	P281L / Y293C	4y	F	+	+	+	+	+	LS	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
		Present report (EDSKT)																																						
	7	Japanese	P281L / Y293C	2y	M	+	+	+	+	+	PR, LS	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
	8	Japanese	F209S / P281L	6y	M	+	+	+	+	+	PR, LS	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
		ATCS, added thumb-clabfoot syndrome; EDSKT, Ehlers-Danlos Syndrome, Koshiu Type; MCEDS, Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome																																						
		+, present; blank, information not available; F, fetal; F, female; M, male; P, proninent; PR, posteriorly rotated; LS, low set; D, dysplastic; H, high; CL, cleft lip; CP, cleft palate; CSP, cleft soft palate; Ex, exocervum; F-T, flat and thin; Ca, curvature; KS, kyphoscoliosis; S, scoliosis; ASD, atrial septal defect; CoA, coarctation of aorta; PDA, patent ductus arteriosus; TR, tricuspid valve regurgitation; TVR, tricuspid valve prolapse; MVP, mitral valve prolapse; AR, aortic valve regurgitation; ARD, aortic root dilation; MR, mitral valve regurgitation; III, infectious endocarditis																																						
		ATCS Patient 1 died at age 6 years [Dünder et al. 2009].																																						
		#, information from reassessment by Döndür et al. [2009], describing ATCS P2 at age 15 years and ATCS P7 at age 8 years																																						
		§, information from reassessment by Koshiu et al. [2010], describing EDSKT1 at age 16 years and EDSKT2 at age 32 years.																																						

表 2

TABLE 11. Clinical Characteristics of Reported Patients with PAS11 Deficiency

	Urogenital			Ophthalmological			Development			Growth (prenatal)			Growth (postnatal)			References						
	Nephro (Cysto) lithiasis	Cryptorchidism	Others	Breast development	Strabismus	Refractive errors	Glaucoma / elevated intraocular pressure	Others	Hearing impairment	Ventricular abnormalities (brain)	Gross motor delay	Age of unassisted walk (y, years; m, months)	Mental delay	Gestational weeks	Birth length (centile or SD)		Birth weight (centile or SD)	Birth OFC (centile or SD)	Age (y, years; m, months)	Height (centile or SD)	Weight (centile or SD)	OFC (centile or SD)
ATCS																						
1	+									Enl	+	No	+	Term				3.5y	25-50th	50th	50th	Dünder et al., 1997
2										Asym	+	++	Term					1.5y	50th	10th	10-25th	Dünder et al., 1997
3																		15y#	25-50th	<3rd		Dünder et al., 2009
4	+																	6y	10-25th	<3rd		Dünder et al., 2009
5	+																	4y2m	-3.9	-1.8	-0.9	Sonoda and Kouno, 2000
6																		7m	-2.1	-1.4	-1.1	Sonoda and Kouno, 2000
7	+									Enl				32wk	25th	10th	25th	8y#	10-25th	<3rd		Janecke et al., 2001
8										Asym				38wk	50th	25th	50th					Janecke et al., 2001
9																						Dünder et al., 2009
10																						Dünder et al., 2001
11	+									Enl, Asym								3m	<3rd	3-10th	10th	Dünder et al., 2001
MCEDS																						
1	+																					
2	+																					
3																						
4																						
5																						
6																						
7																						
8																						
EDSKT																						
1																						
2	+																					
3	+																					
4																						
5	+																					
6																						
7																						
8																						

ATCS, adducted thumb-elbow syndrome; EDSKT, Ehlers-Danlos Syndrome, Koshiro Type; MCEDS, Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome
 +, present; Blank, information not available; UTI, urinary tract infection; Hy, hypotonia; My, myopia; As, astigmatism; An, anisometropia; Enl, enlargement; Asym, asymmetry; No, not ambulant
 #, Information from reassessment by Dündar et al. [2009], describing ATCS P2 at age 15 years and ATCS P7 at age 8 years.
 §, Information from reassessment by Koshiro et al. [2010], describing EDSKT1 at age 16 years and EDSKT at age 32 years.
 †, IQ was 91 at Porteus test and 86 at Goodenough test at age 7 years and 2 months [Janecke et al., 2001]; ‡, mild learning disability

分担研究報告書

エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立

分担研究課題：エーラスダンロス症候群の診療および遺伝子解析

研究分担者 森崎 裕子 国立循環器病研究センター研究所・分子生物学部

研究要旨：血管型エーラスダンロス症候群および新型エーラスダンロス症候群は、ともに遺伝性結合組織疾患であり、全身の結合組織の脆弱化による諸症状を呈する。血管型エーラスダンロス症候群は血管の脆弱性より大動脈瘤を合併することも多く、また、新型エーラスダンロス症候群は、側弯・内反足などの骨格異常・易出血傾向等の所見を認めることより、これらの両疾患は、ともにマルファン症候群あるいは類縁のロイスディーツ症候群との鑑別が必要となる場合がある。国立循環器病研究センターでは、従来よりマルファン症候群類縁疾患患者の診療および遺伝子解析を施行しているが、今回、新規に当院を受診あるいは当院にて遺伝子解析を施行した患者で、遺伝子解析により、血管型エーラスダンロス症候群と診断された患者4症例、新型エーラスダンロス症候群と診断された2症例を経験したので報告する。

A. 研究目的

国立循環器病研究センター結合組織病外来を受診した患者、および国立循環器病研究センター研究所分子生物学部に遺伝子検査を依頼された血管型エーラスダンロス症候群、および新型エーラスダンロス症候群の疑われる患者について、遺伝子診断により診断を確定するとともに、その臨床情報を収集する。

B. 研究方法

1) 遺伝子解析

2010年7月より2010年3月の間に国立循環器病研究センター結合組織病外来に血管型エーラスダンロス症候群の疑いで新規に紹介された8名のうち、臨床的にも血管型エーラスダンロス症候群が強く疑われた患者3名について遺伝子解析を施行した。解析は、まず皮膚線維芽細胞を用いた *COL3A1* 遺伝子の RT-PCR 解析により変異を検出し、次いで末梢血リンパ球より抽出したゲノム DNA を用いてゲノムでの変異を同定した。また、国立循環器病研究センター研究所分子生物学部

に血管型エーラスダンロス症候群の疑いで遺伝子解析を依頼された1症例についても同様の解析を行い、*COL3A1* 遺伝子の変異を同定した。

一方、結合組織病外来受診時に、所見より新型エーラスダンロス症候群が疑われた患者1例については、横浜市立大学松本直通教授に *CHST14* 遺伝子の解析を依頼し、同遺伝子の変異を同定した。さらに、国立循環器病研究センター研究所分子生物学部に Beals 症候群あるいはマルファン類縁疾患の疑いで遺伝子解析を依頼された患者で、*FBN1/2*, *TGFBR1/2* 遺伝子に変異を認めなかった患者1例については、担当医より提出された臨床情報より新型エーラスダンロス症候群を疑い同様に *CHST14* 遺伝子解析を行ったところ、同遺伝子に変異を同定した。

なお、これらの解析については、国立循環器病研究センター倫理委員会による研究承認のもとに、患者より書面による同意を得て行った。

2) 臨床情報の収集

上記の6症例（血管型エーラスダンロス症候群4

名、および新型エーラスダンロス症候群 2 名) について、現病歴・既往歴・家族歴・臨床所見について情報の収集を行った。

C. 研究結果

以下に上記 6 症例の臨床情報および遺伝子解析結果を列記する。

1) 血管型エーラスダンロス症候群

① 33 才女性

一年前に第一子を帝王切開で分娩後より、下腹部の違和感が継続していたが、半年前に両側化膿性卵巣炎の診断でドレナージ施行された際、術中に小腸間膜損傷、肝損傷を認め、縫合の際の組織脆弱性より、血管型エーラスダンロス症候群が疑われ、当院を紹介受診。家族歴では、母親が 49 才で腸穿孔により死亡、その他、親族内に大動脈瘤 (叔父、51 才で死亡)、くも膜下出血 (叔母、42 才で死亡) による死亡が多いが、詳細は不明。身体的には、特徴的顔貌、指関節の過可動性、透過性の薄い皮膚、下腿における易出血性所見 (アザおよび色素沈着) を認め、臨床的に血管型エーラスダンロス症候群と診断した。遺伝子解析では、*COL3A1* 遺伝子の保存されたグリシン残基がアスパラギンに変わる既報のミスセンス変異を認めた。なお、既往歴には特記すべきことはなく、気胸の既往もない。また、易出血性についても、当院で指摘されるまでは当人の自覚は無かった。なお、診断時の当院における画像検査では、頭部 MRI を含む全身の血管系には異常を認めず、経過観察となっている。

② 37 才男性

11 年前、26 才で血気胸、鎖骨下動脈破裂を発症。家族歴より、血管型エーラスダンロス症候群が疑われ、皮膚生検施行し、千葉大に

てコラーゲン解析 (簾持先生) を行い診断が確定した、と主治医より説明されたが、遺伝子検査については不明。既往歴では、24 才時に自然気胸。家族歴では、母親が 48 才時に突然死している。その後、32 才時に後腹膜血腫、34 才時に椎骨・脳底動脈解離を発症したため、疾患の詳しい説明を求めて当院結合織病外来受診。その際、子供への遺伝が心配となり遺伝子解析を希望。遺伝子解析では、*COL3A1* 遺伝子のスプライス変異 (既報) を認めた。

③ 20 才男性

2 ヶ月前に、腰痛を覚え、近医受診。初期診断は、腹部エコーで腎周囲の異常所見を認めたことより膿腎症が疑われた。その後、大学病院にて腹部造影 CT より腹部大動脈仮性瘤と診断され、人工血管置換術が試みられたが、開腹時に高度の組織脆弱性を認めたため、手術は中止、その後にステント留置となっている。術中所見より、血管型エーラスダンロス症候群が疑われたため、退院後、主治医により皮膚生検が行われ、作成された皮膚線維芽細胞を用いて、当院にて遺伝子解析施行、RT-PCR にて、エクソンスキッピングを認め、ゲノム解析にて *COL3A1* 遺伝子のスプライス部位の点変異 (既報) を認めた。

④ 42 才男性

3 ヶ月前に腹痛を覚えて近医受診。脾動脈瘤と診断され、カテーテル治療が試みられたが、カテーテル挿入後に急速な瘤拡大を認めたため、開腹手術となり、脾摘に至る。その際に止血が困難であったことより、血管型エーラスダンロス症候群が疑われ、診断のため当院紹介受診となった。既往歴では、小児期よりアザができやすいことに気付かれている。家族歴では、父親と祖父が、40 才代で突然死しているが詳細は不明。また、父と叔母には、脳動脈瘤が認められている。遺伝子解析では、

COL3A1 遺伝子の保存されたグリシン残基がアルギニンに変わる既報のミスセンス変異を認めた。

1) 新型エーラスダンロス症候群

① 18才男性

生下時に内反足、屈指症（母指の内転）を認めた。その後、両側鼠頸ヘルニア、全身関節（肩、膝、肘他）の脱臼等を認め、エーラスダンロス症候群(型不明)と診断され、近くの総合病院にてフォローされていた。最近になり、臀部血腫を繰り返すようになったため、主治医により血管型エーラスダンロス症候群の可能性が示唆され、当院結合織病外来受診。特徴的顔貌、特異な手掌紋、脊椎側弯などの身体所見、繰り返す皮下巨大血腫や大関節脱臼の既往、腎結石の既往と、家族歴にて血族婚を認めたことにより、血管型よりむしろ新型エーラスダンロス症候群が疑われ、横浜市立大学に依頼して *CHST14* 遺伝子の解析を行った。その結果、新規の変異（ホモ接合体）が検出された。

② 15才男性

生下時に多発関節拘縮、内反足、耳介変形を認め、大学病院にて Beals 症候群と診断された。その後、漏斗胸、関節過可動性による脱臼、粘膜下口蓋裂、皮下血腫等を認めたため、マルファン類縁のロイスディーツ症候群が疑われ、当院研究所分子生物学部に遺伝子解析が依頼された。遺伝子解析では *FBNI/2*, *TGFBR1/2* 遺伝子に変異を認めなかったが、生下時の関節拘縮と反復する皮下巨大血腫などの臨床情報より、新型エーラスダンロス症候群が疑い、患者の承諾を得て *CHST14* 遺伝子の追加解析を行った。その結果、既報の2変異のコンパウンドヘテロ接合であることが判明し、さらに両親の解析により、両親がそれぞれこれらの変異をヘテロで有することが確認された。

D. 考察

血管型エーラスダンロス症候群、新型エーラスダンロス症候群ともに、成人典型例では臨床所見のみで、ある程度診断は可能であるが、若年期の診断は必ずしも容易ではなく、何らかの特徴的イベントの後に初めて疾患が疑われ、遺伝子診断に至っている。今回の6症例でみると、血管型エーラスダンロス症候群4例では、すべて、手術時の組織脆弱性で初めて当該疾患が疑われ、また、新型エーラスダンロス症候群2例では、ともに反復する皮下巨大血腫で当該疾患が疑われている。成人期にはともに特徴的臨床所見および経過を呈するため、これらの疾患を念頭において患者の診療にあたり、注意深い病歴聴取と身体所見から当該疾患を疑い、早期に遺伝子診断により診断を確定することは、患者管理の上で重要であると思われる。一方、血管型エーラスダンロス症候群として他院より紹介された患者のなかには、臨床的には、むしろ古典型エーラスダンロス症候群あるいはロイスディーツ症候群と考えられる症例も多く、これらの類縁疾患との鑑別が難しいことも示唆された。

E. 結論

国立循環器病研究センター結合織病外来受診患者および、同センター研究所分子生物学部への遺伝子解析依頼患者より、4例の血管型エーラスダンロス症候群および2例の新型エーラスダンロス症候群を遺伝子診断により確定診断した。適切な管理と早期の合併症治療のためにも、注意深い病歴聴取と身体所見により、まず疾患を疑い、遺伝子検査により早期に診断を確定することが大切である。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立
分担研究課題：その他の病型の臨床的・分子遺伝学的調査

研究分担者 鳴海洋子、古庄知己 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座
信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

研究要旨：Ehlers-Danlos 症候群（EDS）は、皮膚の伸展性、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、古典型、関節（過動）型、血管型、後側彎型（Kyphoscoliosis type）、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型の6病型に分類されている。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。また最近では、我々が疾患概念を確立した D4ST1 欠損による新型 EDS を含め、大病型に属さない新たな病型の発見が相次いでいる。本研究は、頻度の高い古典型、関節型、血管型以外のまれな病型の抽出および新規病型の発見を目的とする。現在日本において EDS を含めた先天性結合組織疾患患者を最も多く診療している施設の一つである信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の受診患者のなかから、古典型、関節型、血管型以外のまれな病型および新規病型の抽出を行った。結果、多発関節弛緩型の本邦2家系目を見出し、また分類不能症例を見出した。皮膚・関節の過伸展性、組織脆弱性といった EDS の主要徴候を持つが、既知の大病型その他の病型には該当しない症例が少なくないことが明らかになってきた。現状で、EDS 班としてスクリーニングが可能なのは、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、および新型（D4ST1 欠損症）である。今後、こうした症例の蓄積を通じて、新規病型の発見、原因遺伝子の探索を行っていく必要がある。

A. 研究目的

Ehlers-Danlos 症候群（EDS）は、皮膚の伸展性、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、古典型（Classical type）、関節（過動）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病型に分類されている。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。また最近では、我々が疾患概念を確立した D4ST1 欠損による新型 EDS を含め、大病型に属さない新たな病型の発見が相次いでいる。本研究は、頻度の高い古典型、関節型、血管型以外のまれな病型の抽出および新規病型の発見を目的とする。

B. 研究方法

現在日本において EDS を含めた先天性結合組織疾患患者を最も多く診療している施設の一

つである信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の受診患者のなかから、古典型、関節型、血管型以外のまれな病型および新規病型の抽出を行った。古庄知己（研究代表者）および鳴海洋子（研究分担者）が担当し、診療記録を詳細に分析した。

なお、本研究は、信州大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

多発関節弛緩型家系の発見

発端者：36歳女性。両側先天性股関節脱臼、内反足を認め、整形外科手術が行われた。幼少期から容易に皮膚裂傷を認め、縫合部位が萎縮性瘢痕を呈した。19歳時、尺骨突出あり、手術が行われた。33歳、転倒し、左膝関節脱臼、左足骨折をした。初診時、身体所見上、小さく後退した下顎、目立つ耳介、薄く過伸展性が顕著で萎縮性瘢痕が目立つ皮膚、関節過伸展、手指・足趾の変形、外反扁

平足、重度側彎を認めた。

発端者の長男：12歳。両側先天性股関節脱臼、内反足を認めた。股関節脱臼には装具固定および牽引が、内反足には整形外科手術が行われた。乳幼児期、運動発達遅滞を認めた。小学校時代より、皮膚の裂傷、内出血が目立っている。斜視あり。現時点で明らかな側彎はない。初診時、身体所見上、小さく後退した下顎、目立つ耳介、薄く過伸展性が顕著で萎縮性癍痕が目立つ皮膚、手指・足趾の変形、外反扁平足を認めた。

発端者の次男：3歳。両側先天性股関節脱臼、内反足を認めた。股関節脱臼には装具固定が、内反足には整形外科手術が行われた。乳幼児期、運動発達遅滞を認めた。初診時、身体所見上、小さく後退した下顎、目立つ耳介、薄く過伸展性が顕著で萎縮性癍痕が目立つ皮膚、関節過伸展、手指・足趾の変形、扁平足を認めた。

臨床症状から多発関節弛緩型が疑われたため、発端者の皮膚生検を行い、培養皮膚線維芽細胞を用いた生化学分析を施行した。結果、1つのI型プロコラーゲン $\alpha 2$ 鎖のバンドが二重に観察された。COL1A2遺伝子解析により、「intron 6 +2T>C」という既報告の変異が検出され、多発関節弛緩型と確定した。

分類不能症例

血管型類似症例

45歳男性：先天性股関節脱臼、反復性関節脱臼、皮膚は容易に裂傷となり萎縮性癍痕を残す、手指関節過伸展性、皮膚は薄く皮下静脈透見できる、末端早老症様の手掌、脾動脈瘤・破裂、上腸管膜動脈解離・瘤にて血管型EDSを疑われた。培養皮膚線維芽細胞を用いたIII型コラーゲン生化学分析で正常パターンであった。

17歳女性：乳幼児期から下腿の内出血を反復、皮膚の脆弱で頻繁に裂傷、手指関節過伸展性あり。造影CT、MRI/MRAにて、頭頸部、胸腹部の動脈病変は検出されなかったが、血管型EDSが疑われた。培養皮膚芽細胞を用いたIII型コラーゲン生化学分析で正常パターンであった。

関節症状の強い古典型類似症例

48歳男性：幼児早期発症重症後側彎症、全身関節弛緩、皮膚脆弱性で容易に裂傷を形成。培養皮膚芽細胞を用いたIII型コラーゲン生化学分析で正常パターンであり、臨床所見と合わせ血管型EDSは否定的と考えられた。また、尿中のlysylpyridinoline / hydroxylysylpyridinoline比が正常であることにより後側彎も否定的であった。

25歳男性：前期破水、2400gで出生。運動発達の遅れ(独歩1歳半)。保育園以降、高身長。小学校時代、筋力不足で運動苦手、手先も不器用。特に誘因なく右肩関節脱臼を反復。中学校時代、右肩脱臼年1~2回。左肩脱臼もあり。転倒し、左膝靭帯断裂。高校時代、右肩関節脱臼1回。高校卒業後、右肩脱臼2回。易疲労性あり。腰痛および変形した足部の疼痛が悪化し、当院受診。身長184cm、体重76kg。小さく非対称的な顔貌、左眼瞼下垂、斜視、小さく後退した下顎、皮膚過進展性、皮膚萎縮線条、関節弛緩、重度外反扁平足・IV-V趾変形。

皮膚弛緩症 (Cutis laxa) 様症例

4歳女児：子宮内発育遅延(在胎30週4日、体重1330g[<10%tile]、身長38.5cm[<10%tile]、頭囲29.7cm[>10%tile]とasymmetrical)、出生後の成長障害(身長-3SD)、乳児期発症の重症後側彎症、先天性外反踵足、皮膚弛緩および脆弱性あり頻繁に皮膚裂傷を呈する、軽度発達遅滞あり。培養皮膚芽細胞を用いたIII型コラーゲン生化学分析で正常パターンであり、臨床所見と合わせ血管型EDSは否定的と考えられた。また、尿中のlysylpyridinoline / hydroxylysylpyridinoline比が正常であることにより後側彎も否定的であった。

外胚葉形成異常を伴う症例

10歳女児：やせ、全身関節弛緩、皮膚弛緩・内出血しやすい、歯芽脆弱性・エナメル質低形成・齲歯多発、先天性感音難聴・滲出性中耳炎、発汗低下、軽度発達遅滞を呈する。

D. 考察

本難治性疾患克服研究事業(EDS班)では、血管

型、新型 (D4ST1 欠損症) を中心に調査を行ってきた。そのなかで、本邦 2 家系目の多発関節弛緩型症例、また、既存の大分類にはあてはまらない症例を見出した。

多発関節弛緩型家系は、古典型と類似した皮膚脆弱性、関節過伸展性および反復性脱臼に加えて、罹患者 (発端者、長男、次男) すべてに両側先天性股関節脱臼および顔貌上の特徴が認められたことが、臨床診断の決め手となった。小さく後退した下顎、目立つ耳介といった顔貌上の特徴が本疾患に共通したものかは、これまで結論が出ていなかったが、今回の観察はこれを支持するものであった。また、発端者における重度側彎、罹患者全員における手足の変形も古典型としては非典型的であった。I-III型コラーゲン生化学分析は、通常III型コラーゲン異常症である血管型 EDS の診断に用いられ、この場合の I 型コラーゲンはコントロールとして利用されている。本分析は、本病型における I 型コラーゲンのスクリーニングとしても有用であることが示された。

血管型類似の 2 症例は、III型コラーゲンの質的異常による非典型的な血管型 EDS である可能性、別な分子機序を持つ新規疾患である可能性がある。今後、III型コラーゲン mRNA およびゲノム DNA を用いた遺伝子解析を行う計画である。

古典型類似の 2 症例は、1 例目では幼児早期発症重症後側彎症が、2 例目では手足の変形と特異顔貌が特徴的であった。古典型を引き起こす分子機序である V 型コラーゲンの異常をスクリーニングする解析計画を立てる必要があると考えられた。

皮膚弛緩症様症例は、大病型のなかでは後側彎型に類似していたが、尿 lysylpyridinoline / hydroxylslypyridinoline 比分析により否定することができた。早期発症の重症例であり、糖鎖異常症なども視野に入れて解析を行う計画である。

外胚葉形成異常を伴う症例は、既知の大病型、その他の病型に該当しない特徴を有している。ゲノムコピー数異常の可能性もあり、アレイ CGH 解析によるスクリーニングを考慮している。

E. 結論

本研究事業を通じ、多くの症例を経験する機会を得るなかで、皮膚・関節の過伸展性、組織脆弱性といった EDS の主要徴候を持つが、既知の大病型その他の病型には該当しない症例が少なくないことが明らかになってきた。現状で、EDS 班としてスクリーニングが可能なのは、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、および新型 (D4ST1 欠損症) である。今後、こうした症例の蓄積を通じて、新規病型の発見、原因遺伝子の探索を行っていく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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 Part A 152A: 3143-3147, 2010.

2. 学会発表

なし

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

研究成果の刊行に関する一覧表

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
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	東京	2010	69-70

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
<u>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</u>	A New Ehlers-Danlos Syndrome With Craniofacial Characteristics, Multiple Congenital Contractures, Progressive Joint and Skin Laxity, and Multi-system Fragility-related Manifestations.	Am J Med Genet Part A	152A(6)	1333-1346	2010
<u>Miyake N, Kosho T, Matsumoto S (equal contribution), 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</u>	Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome.	Hum Mutat	31(8)	966-974	2010
古庄知己, 渡邊淳, 森崎裕子, 福嶋義光, 旗持淳	渡邊淳, 森崎裕子, 福嶋義光, 旗持淳. 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	31(3)	157-161	2010

Shimaoka Y, <u>Kosho T</u> , Wataya-Kaneda M, Funahashi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Ise T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, <u>Hatamochi A</u>	Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome.	Br J Dermatol	163(4)	704-710	2010
Okita H, Ikeda Y, Mitsuhashi Y, Namikawa H, Kitamura Y, Hamasaki Y, Yamazaki S, <u>Hatamochi A</u>	A novel point mutation at donor splice-site in Intron 42 of type III collagen gene resulting in the inclusion of 30 nucleotides into the mature mRNA in a case of vascular type of Ehlers-Danlos syndrome.	Arch Dermatol Res	302	395-399	2010
Sadakata R, <u>Hatamochi A</u> , Kodama K, Kaga A, Yamaguchi T, Soma T, Usui Y, Nagata M, Ohgata A, Hagiwara K, Kenanazawa M	Ehlers-Danlos Syndrome Type IV, Vascular Type, Which Demonstrated a Novel Point Mutation in the COL3A1 Gene.	Intern Med	49	1797-1800	2010
Kawabata Y, Watanabe A, Yamaguchi S, Aoshima M, Shiraki A, <u>Hatamochi A</u> , Kawamura T, Uchiyama T, Watanabe A, Fukuda Y	Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome: spontaneous laceration, haematoma and fibrous nodules.	Histopathology	56	944-950	2010
Kimura K, Sakai-Kimura M, Takahashi R, <u>Watanabe A</u> , Mukai M, Noma S, Fukuda K	Too friable to treat?	Lancet	375	1578	2010
Banyar Than Naing, <u>Watanabe A</u> , 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

【原著】

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

古庄知己¹⁾、渡邊淳²⁾、森崎裕子³⁾、福嶋義光¹⁾、簀持淳⁴⁾

Nationwide Survey of Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type: A Preliminary Study Supported by Research on Intractable Diseases of Ministry of Health, Welfare, and Labor

Tomoki KOSHO¹⁾, Atsushi WATANABE²⁾, Hiroko MORISAKI³⁾,
Yoshimitsu FUKUSHIMA¹⁾, and Atsushi HATAMOCHI⁴⁾

要旨

血管型エーラスダンロス症候群は、Ⅲ型コラーゲン遺伝子の変異に基づき、動脈破裂・解離・瘤、腸破裂、臓器破裂などを呈する常染色体優性遺伝疾患である。生命に関わる合併症を来しうる疾患であるにもかかわらず、その自然歴には明らかになっていないことが多い。我々は、平成21年度より厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業・研究奨励分野として、「エーラスダンロス症候群（主に血管型および新型）の実態把握および診療指針の確立」に関する研究を行ってきた。今回、本症の生化学分析・遺伝子解析を行っている本邦3施設がこれまで確定診断した全症例を抽出した。36家系41人が確認され、診断時年齢は平均28.6歳、初発症状が生じた平均年齢は21.9歳であった。合併症の頻度は動脈系63%、呼吸器系51%、消化器系24%であった。33家系において遺伝子変異が検出された（ミスセンス変異55%、スプライス変異45%）。今後、二次調査を行い、自然歴に関する詳細なデータベースを構築し、診療指針の確立を目指したい。

キーワード：血管型エーラスダンロス症候群 Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type、Ⅲ型コラーゲン遺伝子 COL3A1 gene、自然歴 Natural history、難治性疾患克服研究事業 Research on Intractable Diseases, Ministry of Health, Welfare, and Labor

- 1) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine
 - 2) 日本医科大学付属病院遺伝診療科
Division of Clinical Genetics, Nippon Medical School Hospital
 - 3) 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部
Department of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute
 - 4) 獨協医科大学皮膚科
Department of Dermatology, Dokkyo Medical University, School of Medicine
- 平成22年10月4日受付
平成22年11月7日修正受付
平成22年11月22日受理

緒言

エーラスダンロス症候群(Ehlers-Danlos 症候群; EDS) は、皮膚の伸展性、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、古典型 (Classical Type)、関節可動性亢進型 (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病型に分類されている(表1)¹⁾。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。

血管型 EDS は、Ⅲ型コラーゲン遺伝子 (COL3A1) の

表1 Ehlers-Danlos 症候群の分類¹⁾

	頻度	遺伝形式	原因遺伝子	診断
古典型(Classical Type)	1/20,000	AD	COL5A1, COL5A2	臨床症状 V型プロコラーゲン遺伝子検査
関節可動性亢進型(Hypermobility Type)	1/5,000~20,000	AD	大多数は不明、少数例 でTNXB	臨床症状より
血管型(Vascular Type)	1/50,000~250,000	AD	COL3A1	Ⅲ型プロコラーゲン生化学検査, 遺伝子検査
後側彎型(Kyphoscoliosis Type)	1/100,000	AR	PLOD	尿中lysyl pyridinoline/hydroxylysyl pyridinoline比 遺伝子検査
多発関節弛緩型(Arthrochalasia Type)	約30例	AD	COL1A1*, COL1A2*	I型プロコラーゲン生化学検査, 遺伝子検査
皮膚脆弱型(Dermatosparaxis Type)	8例	AR	ADAMTS-2	I型プロコラーゲン生化学検査, 酵素活性測定, 遺伝子解析

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝

COL5A1: V型プロコラーゲン $\alpha 1$ 鎖遺伝子, COL5A2: V型プロコラーゲン $\alpha 2$ 鎖遺伝子, TNXB: テナシンX遺伝子

PLOD: リジルヒドロキシラーゼ遺伝子, *: スプライス異常によるエクソン8のスキップ

ADAMTS-2: プロコラーゲン I N-プロテイナーゼ

変異に基づき、動脈破裂・解離・瘤、腸破裂、臓器破裂などの症状を呈する常染色体優性遺伝疾患である。診断基準を表2に示す^{1) 2)}。Ⅲ型コラーゲンは、 $\alpha 1$ 鎖のみの3本鎖構造を持ち、皮膚、血管、管腔臓器の主要構成成分である。多くは3本鎖領域のグリシン残基のアミノ酸置換(ミスセンス変異)に基づき、約1/3の例ではスプライス部位の変異による exon skipping(スプライス変異)に基づき、生じた異常タンパクの dominant negative 効果により発症する。一部にはハプロ不全により発症する例もある。臨床症状より疑われた場合、皮膚生検を行い、培養皮膚線維芽細胞を用いたⅢ型コラーゲン生化学分析または遺伝子解析により確定する²⁾。

表2 血管型 Ehlers-Danlos 症候群の診断基準^{1, 2)}

大基準	小基準
動脈破裂	薄く、透けた皮膚(胸部、腹部)
腸管破裂	内出血しやすい
妊娠中の子宮破裂	特徴的顔貌(薄い口唇・人中、細い鼻、大きい眼)
家族歴	末端早老症
	小関節過動性
	腱・筋肉破裂
	若年発症静脈瘤
	内頸動脈・海綿静脈洞ろう
	(血)気胸
	慢性関節脱臼・亜脱臼
	先天性股関節脱臼
	先天性内反足
	歯肉後退

その自然歴は、新生児期、内反足、先天性股関節脱臼を呈することがあり、小児期、そけいヘルニア、気胸、反復性関節脱臼・亜脱臼の頻度が高い。成人患者の70%において、血管破裂・解離、腸破裂、臓器破裂が初発症状となる。動脈破裂は、動脈瘤、動静脈瘻、解離が先行することもあるが、自然に生じることもある。妊婦は、

分娩前後の動脈・子宮破裂により、死亡する危険性がある(～12%)。20歳までに25%が、40歳までに80%が、動脈破裂・解離・瘤、腸破裂、臓器破裂などの重大な合併症を生じ、死亡年齢の中央値は48歳とされている²⁾。

本症は、生命に関わる合併症を来しうる深刻な疾患であるにもかかわらず、診療において重要な、合併症の誘因、効果的スクリーニング法・予防法・治療法、遺伝カウンセリングのあり方など明らかになっていないことが多い。そのため、診断に長時間を要する、適切な治療を受けられないなどの問題も指摘されている。またそもそも、認知度が低いために、診断されていない例も少なくないと予想され、患者数は不明である³⁾。以上から、治療の有効性を含めた自然歴の具体的なかつ詳細な情報収集に基づく診療指針の確立が急務である。

本研究の目的は、日本における、生化学分析または遺伝子解析で確定診断された血管型EDS全例の診療実態の概要を把握することである。我々は、平成21年度より厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業「エーラスダンロス症候群(主に血管型および新型)の実態把握および診療指針の確立」に取り組んでおり、この一環として本研究を行った。

対象・方法

現在、vEDSの診断目的に国内でⅢ型コラーゲンの生化学または遺伝子解析を行っている施設は、獨協医科大学皮膚科、日本医科大学付属病院遺伝診療科、国立循環器病研究センター研究所分子生物学部のみである。今回この3施設において確定診断した全症例の概要を把握するために、3施設の担当者から、平成21年11月の時点で解析が完了し、診断が確定した症例の情報を収集した(表3)。

なお、本研究は、信州大学医学部医の倫理委員会の承認、また各解析施設における遺伝子解析倫理委員会の承認を得て行われた。

結果

1. プロフィール

生化学分析または遺伝子解析により確定診断されたのは、36家系41人であった。男性23人、女性18人であり、家族例16人、孤発例10人、不明15人であった。診断時年齢は14~54歳（平均値28.6歳、中央値27歳）であった（表3）。

2. 初発症状

初発症状は、呼吸器系が17人（気胸が15人で最多、続いて咯血または血痰4人）、動脈系が12人、消化器系が5人、皮膚が2人、筋骨格系が1人、卵巣出血が1人、不明が1人であった。初発症状が生じた年齢は14~43歳（データが得られたのは17人、その平均年齢は21.9歳、中央値は20歳）であった。また、家族検索で2人が見いだされた（表3）。

3. 動脈系合併症

動脈系合併症は26人（63%）に認められた。動脈瘤は17人に認められ、その部位は冠動脈3人、腎動脈3人、頸動脈2人、肝動脈2人、椎骨動脈1人、腸骨動脈1人、脾動脈1人であった。解離は13人に認められ、その部位は腸骨動脈5人、頸動脈3人、椎骨動脈1人、胸腹部大動脈1人、鎖骨下動脈1人、腎動脈1人、大腿動脈1人であった。破裂は11人に認められ、その部位は脾動脈2人、腸骨動脈2人、下腿動脈1人、腹腔動脈1人、腕頭動脈1人であった。また、頸動脈海綿静脈洞瘻が5人に認められた（表3）。

4. 消化器系合併症

消化器系合併症は10人（24%）に認められた。腸管破裂（穿孔）は9人に認められ、その部位はS状結腸6人、小腸1人、結腸1人、直腸1人、食道1人だった。2人が2部位の破裂を生じ、1人は部位の記載がなかった。腸管壊死が2人に認められ、1人は空腸壊死（S状結腸破裂を併発）、1人は腸間膜動脈閉塞を伴った腸管壊死であった（表3）。

5. 呼吸器系合併症

呼吸器系合併症は21人（51%）に認められた。気胸が14人に、咯血または血痰が7人に、血気胸が5人、肺出血が3人に、血胸が1人に、肺気腫が1人に認められた。11人が1病変を、10人が2病変を有した（表3）。

6. 筋骨格系合併症

筋骨格系合併症は12人（29%）に認められた。靭帯損傷が6人に、先天性内反足が5人に、筋肉破裂・出血が2人に、脱臼が2人に認められた（表3）。

7. 中枢神経系合併症

中枢神経系合併症は3人（7%）に認められた。小脳低形成・梗塞が1人に、脳梗塞・脳出血（片麻痺を呈した）が1人に、梗塞が1人に認められた（表3）。

8. 遺伝学的検査

COL3A1遺伝子変異が検出されたのは33家系であった。うち18家系が3本鎖領域のグリシン残基のアミノ置換を来すミスセンス変異を有し、15家系がスプライス変異を有した。COL3A1遺伝子変異が検出されなかったのは3家系であった。うち2家系ではⅢ型プロコラーゲン産生量が10%に、1家系では50%に減少していた（表3）。

考察

厚生労働省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の結果を報告した。本調査はあくまで概要を把握するための preliminary study であるが、血管型 EDS における本邦初の全国規模の調査である。確定診断患者36家系41例を収集しえたが、これは世界的にも Pepin らの報告⁴⁾に次ぐ規模である。

本調査の限界の1つは、臨床診断されていない患者、臨床的に疑われていても確定診断のための生化学的分析または遺伝子解析が行われていない患者が含まれていないことである。しかし、本症の患者に遭遇する診療科が多岐にわたるために、患者を網羅的に収集することは現実的には困難である。筆者の経験でも、本症患者の主たる診療科は、血管外科、循環器内科、消化器外科、呼吸器内科、呼吸器外科、脳外科、泌尿器科、血液内科、整形外科、小児科などがあり、年代によっても異なっていた。また、本症の臨床診断はしばしば困難であるため、Loeys-Diez 症候群⁵⁾などの類似の結合組織疾患との鑑別が問題となる患者も存在すると予測される。したがって、現実的に確定診断された患者を最も効率的に収集する方法として、国内に3施設しかない解析施設ベースの調査を計画した。

もう1つの限界は、解析施設に提供されている臨床情報は限定的なものである可能性がある点である。解析依頼時に担当医が必要と考えた情報のみが解析施設に提供されているのが現状であり、その時点で診療上の問題となっていない症状や検索しえていない所見、また解析後に生じた症状を拾い上げることはできない。これに対し