

医療講演

エーラスダンロス症候群 基本から最先端まで!

信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部

古庄知己

No.1

エーラスダンロス症候群
基本から最先端まで!

信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部
古庄知己

No.2

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業研究奨励分野

- 平成 23 年度 結合組織疾患
 - エーラスダンロス症候群
 - Hypermobility 症候群 (関節型 EDS を含む)
 - マルファン症候群
 - ロイスディーツ症候群

No.3

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

- EDS 班 平成 21 年度～ 23 年度
- 平成 23 年度
 - 研究代表者: 古庄知己
 - 研究分担者:
 - 福嶋義光 (信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座・教授)
 - 籾持淳 (獨協医科大学皮膚科・教授)
 - 渡邊淳 (日本医科大学遺伝診療科、生化学・分子生物学・准教授)
 - 松本直通 (横浜市立大学遺伝学・教授)
 - 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・室長)
 - 三宅紀子 (横浜市立大学遺伝学・准教授)
 - 鳴海洋子 (信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座・助教)

No.4

エーラスダンロス症候群とは

- Ehlers-Danlos Syndrome (EDS)
- 皮膚・関節の過伸展性、各種組織の脆弱
- 性を特徴とする先天性疾患の総称
- 病型により、症状、原因も様々
- 1/5000
- コラーゲンそのもの、またはコラーゲンを成熟させる酵素の遺伝子変化

No.5

結合組織とは

- 体の構造を支える組織
- 構成
 - 細胞: 線維芽細胞など
 - 線維:
 - コラーゲン線維、細網線維: コラーゲン蛋白で形成
 - 弾性線維: エラスチン蛋白で形成
 - 基質: グリコサミノグリカン、プロテオグリカン、ラミニン、フィブロネクチンなど

No.6

コラーゲンとは

- 体の構造を支え、保つのに重要な役割を果たす
- 蛋白の総称
- 乾燥重量で人体の 30%
- 25 種類以上の異なる系統
 - I 型: 皮膚、腱、骨、角膜など; 張力に抵抗
 - III 型: 皮膚、大動脈、子宮、腸管など; 伸展する器官を支える
 - V 型: 皮膚、骨、角膜、胎盤など; I 型コラーゲンの機能に関与

No.7

EDS の発症機序

- わかっているものは、コラーゲンそのもの、またはコラーゲンを成熟させる酵素の遺伝子変化

No.8

EDS の歴史 ～発見～

- Edvard Ehlers (1863-1937)
 - Copenhagen 出身の皮膚科医
 - 1901 年、皮膚伸展性、内出血、関節弛緩を持つ患者の報告
- Henri-Alexandre Danlos (1844-1912)
 - Paris 出身の皮膚科医
 - 1908 年、皮膚伸展性、脆弱性を持つ別な患者の報告

No.9

Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) の分類

- 6つの主病型、5～の新しい病型

	頻度	遺伝形式	原因遺伝子
古典型 Type I, II Classical type	1/20,000	AD	COL5A1, COL5A2
関節型 Type III Hypermobility type	1/5,000- 20,000	AD	大多数では不明 少数例で TNXB
血管型 Type IV Vascular type	1/50,000- 250,000	AD	COL3A1
後側彎型 Type VI Kyphoscoliosis type	1/100,000	AR	PLOD
多発関節弛緩型 Type VII A, VII B Arthrochalasia type	約 30 例	AR	COL1A1, COL1A2
皮膚弛緩型 Type VII C Dermatosparaxis type	8 例	AR	ADAMTS-2

Revised Nosology, Villefranche, 1997

No.10

Classical type / 古典型 (I, II)

- 頻度 : EDS の 90% を占める (1/20,000 ～)。
- 大基準
 - 皮膚過伸展
 - 広い萎縮性癍痕 (組織脆弱性の表れ)
 - 関節過可動性
- 小基準

- スムーズでベルベット様の皮膚、軟属腫様偽腫瘍、皮下球状物、関節過可動性による合併症 (捻挫、脱臼、亜脱臼、扁平足)、筋緊張低下・運動発達遅滞、内出血しやすい、組織過伸展・脆弱性による合併症 (裂孔ヘルニア、脱肛、頸椎不安定性)、外科的合併症 (術後ヘルニア)、家族歴

No.11

Classical type / 古典型 (I, II)

- 原因：
 - V型コラーゲン遺伝子の変化
 - V型プロコラーゲン α 1 鎖遺伝子 (COL5A1) の変化
 - V型プロコラーゲン α 2 鎖遺伝子 (COL5A2) の変化
- 診断：
 - 症状より臨床的に診断する。
- 遺伝：常染色体優性遺伝

No.12

Hypermobility type (III)

- 頻度：多い
- 大基準
 - 皮膚症状 (過伸展、スムーズでベルベット様、組織脆弱性はない)
 - 全身性関節過可動性
- 小基準
 - 反復性関節脱臼、慢性関節・四肢痛、家族歴
- 原因：不明 少数例で TNXB 遺伝子変異
- 遺伝：常染色体優性遺伝

No.13

Vascular type / 血管型 (IV)

- 頻度：多い (1/50,000)
- 大基準
 - 薄く、透けている皮膚
 - 動脈・腸管・子宮の脆弱性・破裂
 - 内出血しやすい
 - 顔貌上の特徴
- 小基準

- 末端早老症、小関節過可動性、腱・筋肉破裂、先天性内反足、若年発症静脈瘤、内頸動脈・海綿静脈洞ろう、(血)気胸、歯肉後退、家族歴

古庄知己, 渡邊淳, 森崎裕子
福嶋義光, 簗持淳

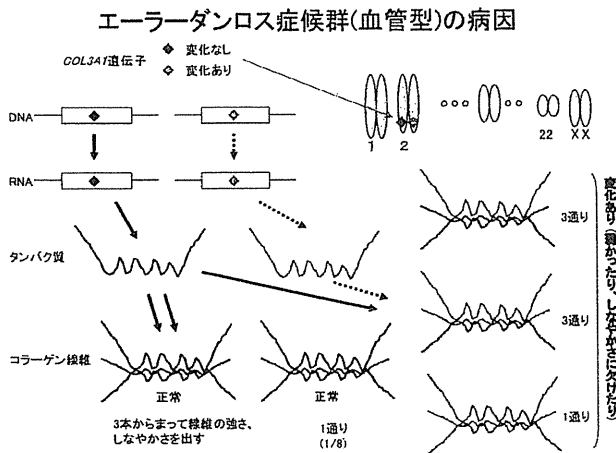
No.14

Vascular type / 血管型 (IV)

- 原因:
 - III型コラーゲン遺伝子の変化
 - III型プロコラーゲン $\alpha 1$ 鎖遺伝子 (COL3A1) の変化
- 診断:
 - (1) 症状から疑う。(2) 皮膚生検を行い、培養皮膚線維芽細胞を用いた生化学検査または遺伝子検査で確定する。
 - 生化学検査: III型コラーゲンタンパクの量・性質
 - 遺伝子検査: III型コラーゲン遺伝子の塩基配列
- 遺伝: 常染色体優性遺伝

No.15

エーラーダロス症候群 (血管型) の病因



No.16

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

日本遺伝カウンセリング学会誌
第31巻3号:157-161,2010.

No.17

方法

- 日本における生化学分析・遺伝子解析実施施設
 - 獨協医科大学皮膚科
 - 日本医科大学遺伝診療科、生化学・分子生物学
 - 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部
- これまでの全確定診断例の抽出と分析
 - 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

No.18

結果 プロフィール

- 36 家系、41 症例
- 男性 23 例、女性 18 例
- 診断時年齢 14 ~ 54 歳
- 家族例 16、孤発例 10、不明 15

No.19

結果 初発症状

- | | |
|----------------|------|
| • 呼吸器 (血・気胸) | 17 例 |
| • 動脈 (瘤、解離、破裂) | 13 例 |
| • 腸 (破裂) | 4 例 |
| • 皮膚 (易出血性) | 2 例 |
| • 家族検索 | 2 例 |
| • 骨関節 (靭帯破裂) | 1 例 |
| • 臓器 (卵巣出血) | 1 例 |

No.20

結果 動脈合併症

- 合計 26 例
- 動脈瘤 18 例
 - 冠 3、頸 2、肝 2、腎 2、椎骨 1、脾 1、下腿 1
- 解離 13 例
 - 腸骨 5、頸 3、椎骨 1、鎖骨下 1、腎 1、下腿 1
- 破裂 11 例
 - 脾 1、腸骨 2、下腿 2、腹腔 1、腕頭 1
- CCF 5 例

- 内反足 5 例
- 筋肉破裂・出血 2 例
- 脱臼 2 例
-

No.21

結果 腸管合併症

- 合計 10 例
- 腸管破裂 7 例
 - S 状 6 例
 - 小腸 2 例
 - 大腸 1 例
 - 直腸 1 例
- 腸管壊死 2 例
 - 腸管膜動脈 + 腸管壊死 1 例
 - 空腸壊死 1 例
- 食道穿孔 1 例

No.24

結果 脳合併症

- 合計 3 例
- 小脳低形成、梗塞 1 例
- 脳梗塞、脳出血、片麻痺 1 例
- 梗塞 1 例

No.22

結果 肺合併症

- 合計 20 例
- 気胸 11 例
- 血気胸 6 例
- 咯血 8 例

No.25

結果 遺伝学的検査

- 遺伝子変異検出 33 家系
 - ミスセンス変異 18 家系
 - スプライス変異 15 家系
- 遺伝子変異検出されず 3 家系
 - III型プロコラーゲン量 10% 2 例
 - 同 50% 1 例

No.26

まとめ

- 本調査は、血管型 EDS における本邦初の診療に関する実態調査
- 36 家系 41 例の概要を把握
- 合併症は、動脈系 26 例、呼吸器系 20 例、筋骨格系 12 例、腸管 10 例、中枢神経系 3 例であり、呼吸器系（血気胸、咯血）の頻度が高かった
- 33/36 家系で COL3A1 遺伝子変異が検出され、ミスセンス 18 家系、スプライス異常 15 家系であった
- 3 家系ではタンパク量の減少を認めたが、遺伝子変異は検出されなかった

No.23

結果 筋骨格合併症

- 合計 12 例
- 靭帯損傷 6 例

No.27

Kyphoscoliosis type / 後側彎型 (VI)

- 頻度:まれ
- 大基準
 - 全身性関節弛緩
 - 出生時の重度の筋緊張低下
 - 出生時に始まり、進行する側彎
 - 強膜の脆弱性、眼球破裂
- 小基準
 - 組織脆弱性 (瘢痕性萎縮を含む)、内出血しやすい、動脈破裂、マルファン症候群様の体型、小角膜、X線で確認された骨密度低下、家族歴 (同胞の罹患)

No.28

Kyphoscoliosis type / 後側彎型 (VI)

- 原因:
 - コラーゲン修飾酵素 Lysyl hydroxylase
 - (PLOD1) の活性低下
 - PLOD1 遺伝子の変化
- 診断:
 - (1) 症状から疑い、(2) 尿中 pyridinoline 分析で確定する。
- 遺伝: 常染色体劣性遺伝

No.29

Arthrochalasia type (VII A,B)

- 頻度:まれ
- 大基準
 - 重度全身性関節過可動性、反復性亜脱臼
 - 先天性両側股関節脱臼
- 小基準
 - 皮膚過伸展、組織脆弱性 (瘢痕性萎縮を含む)、内出血しやすい、筋緊張低下、後側彎、X線上軽度の骨密度低下

No.30

Arthrochalasia type (VII A,B)

- 原因:
 - I型プロコラーゲン α 1鎖遺伝子 (COL1A1) の変化→VII A型
 - I型プロコラーゲン α 2鎖遺伝子 (COL1A2) の変化→VII B型
- 診断:
 - 症状から疑う。
 - 皮膚生検し、皮膚そのもの、または培養線維芽細胞を用いた生化学検査または遺伝子検査で確定する。
 - 生化学検査: I型プロコラーゲン α 1鎖、 α 2鎖タンパクの状態
 - 遺伝子検査: COL1A1、COL1A2 遺伝子の塩基配列
- 遺伝: 常染色体優性遺伝

No.31

Dermatosparaxis type (VII C)

- 頻度:まれ
- 大基準:
 - 重度の皮膚脆弱性
 - 垂れ下がり、ゆるんだ皮膚
- 小基準:
 - 柔らかく、内出血しやすい、前期破水、大きいヘルニア (臍、そけい部)

No.32

Dermatosparaxis type (VII C)

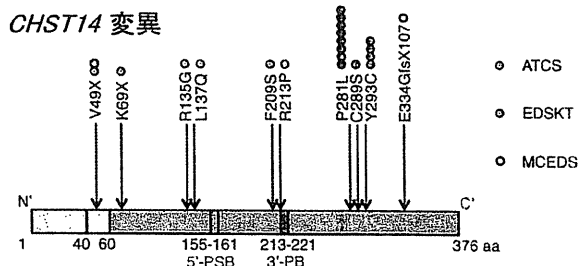
- 原因:
 - コラーゲン修飾酵素 procollagen I N-terminal peptidase の活性低下
 - procollagen I N-terminal peptidase 遺伝子の変化
- 診断:
 - 症状から疑う。
 - 皮膚生検を行い、皮膚そのもの、または培養皮膚線維芽細胞を用いたI型プロコラーゲン α 1鎖、 α 2鎖の生化学検査で確定する。
- 遺伝: 常染色体劣性遺伝

No.33

その他の新たな病型

- MCEDS:2 家系、3 患者 (12-22 歳 *)

— *症例報告発表時年齢



Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄, 信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.34

Topic

D4ST-1 欠損に基づく 新型 Ehlers-Danlos 症候群

EDS, Kosho Type (EDSKT)
 Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome (ATCS)
 Musculocontractural EDS (MCEDS)
 D4ST-1-deficient EDS (DD-EDS)

No.37

顔貌上の特徴

- 出生時～乳児早期 (ATCS/EDSKT/MCEDS) :
大きい大泉門、眼間開離、小眼瞼、眼瞼列斜下、青色強膜、短い鼻、低形成の鼻柱、低位かつ後傾した耳介、高口蓋、長い人柱、薄い上口唇、小さい口、小さく後退した下顎
- 学童期以降 (EDSKT) :下顎突出、細長い顔、左右非対称

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄, 信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.35

疾患概念

- CHST14 変異 → D4ST-1 活性低下 → DS 欠乏状態
- 発生異常、進行性の結合組織脆弱性
- 皮膚の脆弱性 :
 - デコリンのグリコサミングリカン鎖においてデルマタン硫酸が含まれず、全てコンドロイチン硫酸に置換
 - デコリンを介するコラーゲン細線維の assembly 不全

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄, 信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.38

骨格系の特徴 (手の変形)

- 先天性多発関節拘縮～母指内転 (adducted thumb) ・屈曲拘縮
- その後、「先細り」「細長い」「円筒状」と称される独特の外観
- 腱の付着異常を伴うことも

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄, 信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.36

既報告例

- ATCS:4 家系、11 患者 (0 日 -4 歳 2 か月 *)
- EDSKT:8 家系、8 患者 (2-32 歳 *)

No.39

骨格系の特徴(足の变形)

- 先天性多発関節拘縮～内反足
- その後、進行性に変形(外反扁平足・凹足)

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄・信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.40

骨格系の特徴(脊椎の变形)

- 小児期、側彎、後彎の進行
- Xp: 生理的脊椎カーブの消失、背の高い椎体

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄・信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.41

骨格系の特徴(その他)

- マルフアン症候群様体型
- 反復性/慢性関節脱臼
- 胸郭変形(平坦、漏斗胸、鳩胸)

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄・信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.42

皮膚の特徴

- 皮膚過伸展性～弛緩
- 内出血しやすい
- 脆弱(容易に離開、萎縮性瘢痕)
- 手掌の深い皺(末端早老症)
- 圧迫への過敏性
- 反復性皮下膿瘍・膿瘍形成

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄・信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.43

心臓血管症状

- EDSKT
- 巨大皮下血腫

— 重篤(入院、輸血、ドレナージ)

- ATCS/EDSKT
- 先天性心疾患(ASD)
- EDSKT
- 感染性心内膜炎(AR/MRに随伴)

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄・信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.44

他の臓器症状

- 呼吸器症状
 - EDSKT
 - (血)気胸
- 消化器症状
 - EDSKT/MCEDS
 - 便秘
 - 腹痛
 - 急性重症胃潰瘍
 - 十二指腸閉塞(軸捻転)
 - ATCS
 - 共通腸管膜
 - 胃結腸ひだ欠損
 - 特発性小腸捻転
- 泌尿生殖器症状
 - ATCS/EDSKT/MCEDS
 - 腎・膀胱結石
 - ATCS/MCEDS
 - 水腎症
 - EDSKT
 - 拡張し、収縮しない膀胱(反復)
 - 尿路感染)
 - MCEDS
 - 水腎症(胃下降、尿道狭窄)
 - ATCS/EDSKT
 - 停留精巣(性腺機能低下症)
 - EDSKT/MCEDS
 - 乳房発育不全

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄・信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.45

視聴覚症状

- 眼症状
 - － ATCS/EDSKT
 - － 斜視
 - － EDSKT/MCEDs
 - － 屈折異常
 - － 小角膜、小眼球
 - － ATCS/EDSKT/
 - － MCEDs
 - － 緑内障、眼圧上昇
 - － EDSKT/MCEDs
 - － 網膜剥離
- 耳症状
 - － EDSKT/MCEDs
 - － 聴覚低下（高音域）

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄. 信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.46

成長・発達

- 成長
 - － ATCS/EDSKT/MCEDs
 - － 出生時
 - 軽度の子宮内発育遅延
 - 平均身長: -0.5SD
 - 平均体重: -0.6SD
 - 平均頭囲: -0.2SD
 - － 出生後
 - やせ型、相対的大頭を伴う
 - 軽度成長遅延
 - 平均身長: -0.9SD
 - 平均体重: -1.5SD
 - 平均頭囲: -0.2SD
- 発達
 - － ATCS/EDSKT/MCEDs
 - － 粗大運動発達遅延
 - 独歩開始年齢
 - 中央値 2歳 1か月 (1歳 5か月 - 4歳)
 - － ATCS/EDSKT
 - － 軽度の精神遅滞 (大多数正常)
 - － ATCS/EDSKT

- － 脳室拡大 / 左右差
- － ATCS
- － 透明中隔欠損
- － EDSKT
- － 脊髄係留

(Kosho et al., Am J Med Genet Part A 152: 1333-1346, 2010)
(Shimizu et al., Am J Med Genet Part A 155: 1949-1958, 2011)
(古庄. 信州医学誌 59: 305-319, 2011)

No.47

EDS のマネジメント

- 包括的な支援が必要
 - － 健康管理
 - － 家族計画
 - － 心理的支援
 - － 社会的支援

No.48

EDS の健康管理 ～皮膚をいたわる～

- Classical type / Kosho Type
- 伸びやすく、容易に裂ける、内出血しやすい
- 予防
 - － 転倒に注意、不安定な靴は避ける
 - － 子どもでは、打撲しやすい場所（額、肘、膝）を保護
- 治療：縫合
 - － かかりつけの外科医を確保
 - － 丁寧に縫合する

No.49

EDS の健康管理 ～関節をいたわる～

- Classical type / Kosho Type > Vascular type
- 過可動性、不安定、弛緩あり容易に脱臼（肩、膝、指、股、橈骨、鎖骨）

- 予防：
 - － 転倒に注意、安定した靴をはく
 - － 接触の多いスポーツは避ける
- 治療：整復
 - － かかりつけ外科医を確保
- その他：先天性内反足、扁平足、外反母趾
- 足に合ったよい靴選び
- 装具も考慮

- 保存的：安静、降圧剤
- カテーテル
- － 外科的手術は細心の注意を払って行う

No.52

血管病変のスクリーニング

- 造影 CT 検査が、低侵襲（点滴のみ、短時間、予約待ちも少ない）で、情報が正確で多いので最も有用ではないか

(Alkadhi et al. Radiography 24:1239-1255,2004)

No.50

EDS の健康管理 ～血管をいたわる～

- Classical type
- 僧帽弁逸脱、大動脈根部拡張
- 超音波検査、CT、MRI で診断
- 対応法：
 - － 僧帽弁逸脱（+）→定期的心臓検診、歯科治療時には予防的抗生物質内服。
 - － 大動脈根部拡張（+）→定期的心臓検診、予防的降圧剤内服。

No.51

EDS の健康管理 ～血管をいたわる～

- Vascular type
- 動脈破裂
 - － 動脈瘤、動脈解離が先行することがある
 - － 胸腹部 50%、頭頸部 25%、四肢 25%
 - － 自覚症状は「痛み」
- 予防：
 - － vEDS と疑われ（診断され）たら、非侵襲的方法（CT など）で動脈病変のスクリーニング
 - － 動脈瘤、動脈解離が見つければ、降圧剤を用いた血圧コントロール
- 治療：
 - － 「痛み」があったら、無理せず vEDS を理解してくれる病院へ
 - － 非侵襲的方法（CT など）で診断
 - － なるべく非侵襲的方法で治療

No.53

動脈病変の保存的治療

- 降圧剤投与を軸とした保存的治療が勧められる。
- 米国においては、Marfan 症候群と同様の理由で EDS 血管型の患者にβブロッカーを投与する医師もいる (Personal communication by Byers)
- 弾性動脈において内膜・中膜の厚さが減少することにより、血管壁へのストレスが増大。そのことが動脈解離・破裂の危険性を増大させている可能性。β遮断薬単独よりも、血管拡張剤を併用した方がいいかもしれない (Boutouyrie et al. Circulation 109:1530-1535,2004)

No.54

Breakthrough in 2010

- マルファン症候群におけるロサルタンの位置づけとなるか？

No.55

Celiprolol の有用性

Ong et al., Lancet 376: 1476-1484, 2010

- 動脈合併症の予防における β 遮断薬の効果に関する世界初のランダム化比較試験
- 心臓選択的な β 遮断作用および血管拡張をもたらす β 刺激作用を有する celiprolol
- 本症患者 53 例が投与群 (100mg/日から最大 400mg/日まで増量) 25 例と非投与群 28 例に無作為に分けられ、動脈合併症の発症をエンドポイントとして観察
- 投与群の 5 例 (20%)、非投与群 14 例 (50%) がエンドポイントに達し、有用と判断、研究は中止
- celiprolol は動脈合併症の予防効果を有すると結論付けられた

No.56

Interventional approach

- 18F: CCF: coil embolization (ICA dissection, ruptured splenic artery, ruptured cardiac posteromedial papillary muscle to death at 21 POD)
- 40F: CCF: coil embolization (pelvic vein rupture); cervical vertebral AVF: stent (ruptured iliac artery -> stent -> rupture to death)
— Horowitz et al. AJNR 21:974-976,2000
- 44M: Lt.CA dissecting aneurysm: stent graft (uneventful)
— Kurata et al. J Neurosurg 99:1077-1081,2003 (北里大学脳外科)
- 26F: hepatic artery aneurysm: stent graft (good at 1.5 year f/u)
— Casana et al. Int Angiol 23:291-295,2004
- 27F: ruptured Lt.EIA: transcatheter coil embolization (good at 1 year f/u)
— Sugawara et al. Surg Today 34:94-96,2004 (広島大学外科)
- 16F: CCF: coil embolization (alive at age 24)
- 33F: ruptured splenic vein aneurysm: coil embolization; ruptured inferior epigastric artery: coil embolization (alive at age 55)

- Oderich et al. J Vasc Surg 42:98-106,2005
- 29F: large azygos vein aneurysm: stent-graft shunt (good at 6 months f/u)
— D' Souza et al. Cardiovascular and Interventional Radiology 29:915-919,2005
- 57M: iliac artery aneurysm: stent graft (good at 1 year f/u)
— Tonnessen et al. J Vasc Surg 45:177-179, 2007
- 26F: ICA dissecting aneurysm: endovascular carotid stenting (IC/SAH, ruptured intraabdominal aneurysm to death at the operative day)
— Lim and Duddy. Cardiovascular and Interventional Radiology 31:201-204,2008

No.57

動脈病変の手術治療

- 手術が避けられない場合、vEDS に伴う組織脆弱性の認識を持つこと、できるだけ低侵襲の方法で行うことが勧められる。

Oderich et al. J Vasc Surg 42:98-106,2005

No.58

EDS の健康管理

～血管をいたわる～

- Kosho Type
- 先天性心疾患のスクリーニング (ASD など)
- 弁異常のスクリーニング
- 巨大皮下血腫の予防対策
 - 転倒など外傷を防ぐ (安定した靴)
 - 強い鈍的外傷の際、圧迫と冷却
 - デスマプレッション点鼻

No.59

EDS の健康管理

～腸をいたわる～

- Vascular type

- 腸破裂・穿孔は 25% に見られる
 - 多くは S 状結腸
 - 繰り返すことがあるが、時期や場所は予測できない
- 予防：
 - 便秘対策
 - 腸への刺激の強い緩下剤はリスクを増す？
- 治療：
 - 緊急的外科的治療
 - 組織・血管の脆弱性、出血しやすさに十分な注意を払って

- 筋痙攣：小児において、特に夜しばしば見られる。しだいに消失することが多い
 - 筋肉内の結合組織が「粗」であり、収縮がうまくいかないためではないか？
- 関節、四肢の痛み
- 筋緊張低下、運動発達の遅れ
- 立ちくらみ（起立性低血圧）
- 皮膚知覚過敏、痛覚過敏
 - 乾いたタオルでの摩擦、血圧測定など
- 局所麻酔が効きにくい
- 癍痕、骨格変化による外見上の問題が精神的負担になることも心配、痛み、先天性 / 遺伝性疾患との確定、自己肯定感を持ちにくいといったことで、自己達成感を持ちにくいこともあるようだ

No.60

EDS の健康管理 ～腸をいたわる～

- Kosho type
- 便秘になりやすい
- 成人期、腸憩室破裂のリスク
- 予防：
 - 便秘対策
 - 緩下剤の投与
- 治療：
 - 腸憩室破裂の際、緊急的外科的治療
 - 組織・血管の脆弱性、出血しやすさに十分な注意を払って

No.63

遺伝医療の目標

- 遺伝性・先天性疾患を持つ人々が、最新の情報を十分提供された上で、自身の身体的特徴を受け止め、必要な医療的（診断、治療、リハビリテーション）・社会的支援（教育、福祉）を受けることにより、できる限り健康的に生活すること
- 本人やその家族が、疾患に関する遺伝的リスクを理解し、将来設計や妊娠・出産などの家族計画について自律的な選択ができること

No.61

EDS の健康管理 ～泌尿器をいたわる～

- Classical type / Kosho Type
- 膀胱憩室、拡張しやすい
- 尿をためすぎないように心がける

No.64

遺伝カウンセリング

- 位置づけ：
 - 遺伝医療を推進するための基盤となる診療行為
- 担当者：
 - 臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー
- 内容：
 - 遺伝性・先天性疾患に関する適切な情報提供
 - 自律的意思決定のための心理社会的支援

No.62

EDS の健康管理 EDS と関連するその他の症状

- 疲れやすい

No.65

EDS の医療・遺伝カウンセリング

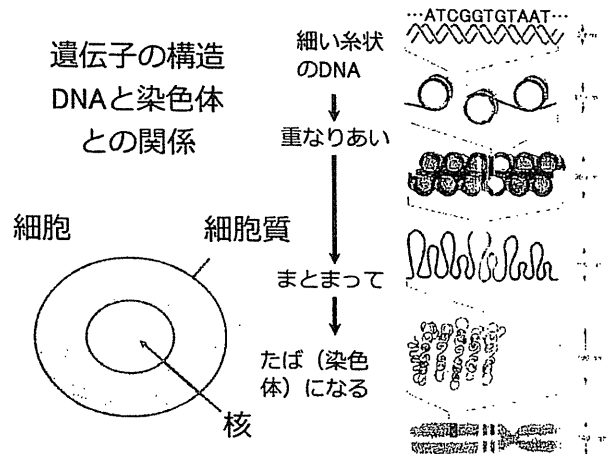
- EDS が疑われる
 - － EDS との診断、病型確定は医療的には必須
 - － 臨床診断、遺伝学的検査の位置づけ
- 確定診断の意義・留意点
 - － 本人にとって
 - 今後の見通し（自然歴）
 - 健康管理上（対応法の整理、救急体制の整備、将来の治療へむけて）
 - 遺伝性・先天性疾患の告知・受容
 - － 家族にとって
 - 遺伝形式がわかる
 - At risk にある方への発症前からの関わり（健診、スクリーニング検査、遺伝学的検査による確定）
 - 妊娠・出産を考える際には重要な情報となる（母体、胎児へのリスク）

No.66

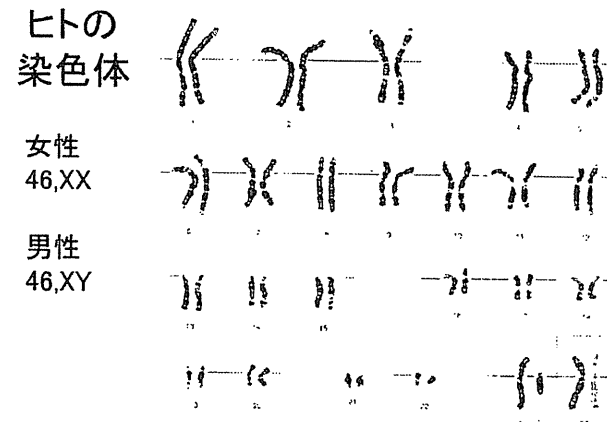
EDS の遺伝形式

病型	遺伝形式
• Classical type	常染色体優性
• Hypermobility type	常染色体優性
• Vascular type	常染色体優性
• Kyphoscoliosis type	常染色体劣性
• Arthrochalasia type	常染色体優性
• Dermatosparaxis type	常染色体劣性
• Kosho Type	常染色体劣性

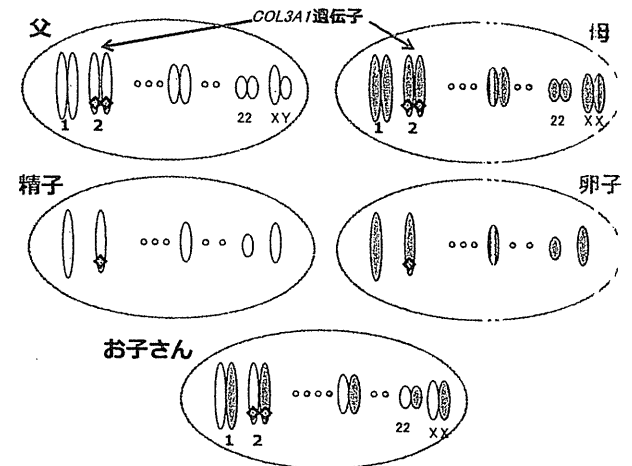
No.67



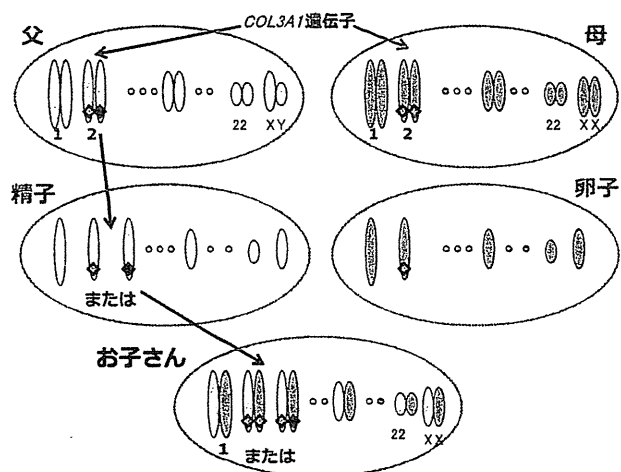
No.68



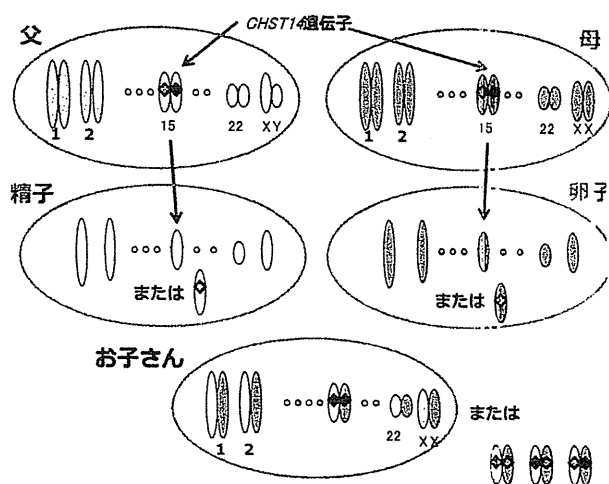
No.69



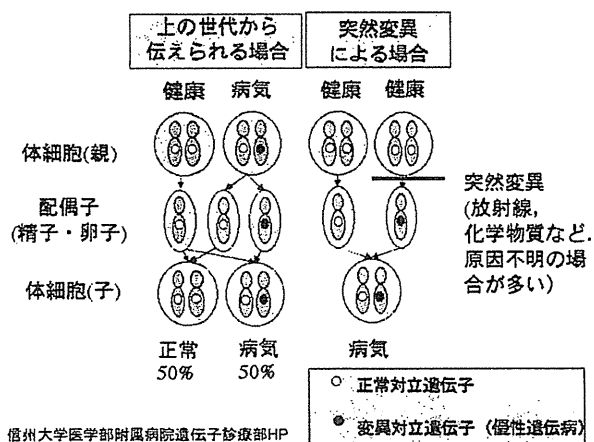
No.70



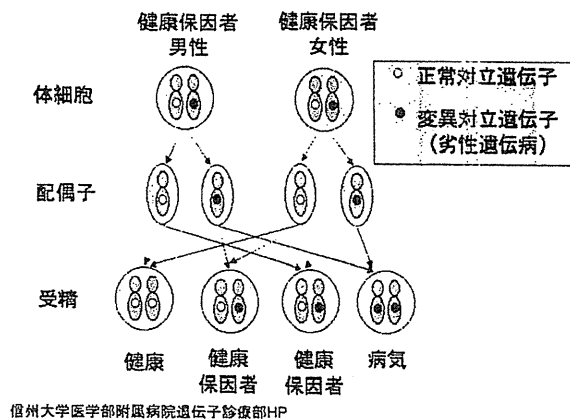
No.73



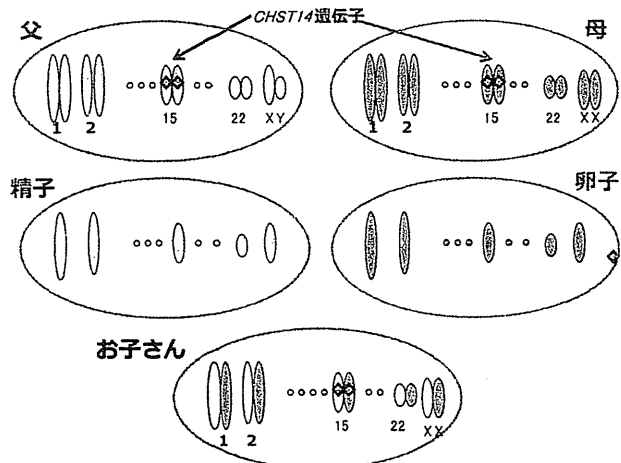
No.71



No.74



No.72



No.75

EDS の健康管理・遺伝カウンセリング ～妊娠・出産について～

- Classical type
 - ご本人の健康状態への影響
 - 関節への負担、腹壁への負担（ヘルニア）、静脈瘤の発生、頸管無力
 - 症（流産など子どもへの影響）
 - 子どもへの遺伝 :50%
 - 受け継いでいる場合には前期破水し、早産になる可能性
- Vascular type
 - ご本人の健康状態への影響
 - ハイリスク妊娠（死亡率：妊婦あたり 12～15%、妊娠あたり 4～7%）
 - 陣痛開始後の子宮破裂、分娩前後の血管破裂
 - 担当医（循環器、遺伝など）、産科医とできれば妊娠前から十分に相談しておく。夫婦、家族での十分な話し合い。本人、子どもへ細心のケアを行える周産期センターでの妊娠管理、出産が必要
 - 子どもへの遺伝 :50%

• その他：

- オーストリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、ニュージーランド、ノルウェー、スウェーデン、オランダ、日本！

JEFA

No.78

EDS 緊急外科手術時の要点

- 直ちに、CT/MRI を撮るべきです。
- 血管造影、浣腸、内視鏡は禁忌です。
- 非侵襲的手技のみ許されます。皮膚、臓器、血管に圧力、緊張をかけてはいけません。身体所見をとる時、経鼻胃管チューブを取り扱う時は極め注意が必要です。
- 麻酔科医は次のことに注意して下さい。挿管する時には、粘膜が脆弱なので、低めの peak volume pressure が必要かもしれません。
- 血管外科医の助手の参加が、すべての手術に必要です。内部臓器、血管の繊細な、丁寧な取り扱いが大切です。
- 形成外科医の立ち会いが、必要かもしれません。
- 動脈瘤に対しては、症例によっては、micro coil (memory) が付いた先端が小さく柔らかいカテーテルが有効かもしれません。
- 腹部動脈瘤は、double woven velour/Teflon grafts が有効です。
- 大腸破裂の場合、破裂の再発のリスクを減らすために、永久的 colostomy/ileostomy を考慮する。
- Padded clamps with red rubber catheter cover (Forarty Hydrogrip)
- 可能な限り、切開には Lange' s lines を用いる。(Teflon suture)
- 切開圧 (incision pressure) は 1/3 から 1/2 に減じて、繊細で丁寧な切開を行い、切開線に緊張、圧力を加えない。
- 血管縫合は外科的 hemoclip や umbilical tape を用い、吻合が必要な時には Teflon あるいは felt pledgets による buttressed suture を行う。
- 必要であれば、救命のために、必須ではない臓器や四肢を犠牲にすることも考慮されなければならない。

No.76

EDS の支援 ～福祉について～

- 小児期：
 - 乳幼児福祉医療
 - 小児慢性特定疾患
 - 身体障害者手帳
- 成人期：
 - 身体障害者手帳

No.77

EDS サポートグループ

- USA
 - Ehlers-Danlos National Foundation (<http://www.ednf.org>)
- UK
 - Ehlers-Danlos Support Group UK (<http://www.ehlers-danlos.org>)

- 腹膜炎、肺腹膜炎、あるいは他の感染症に対する注意深い観察
- 破裂、憩室、膿瘍に対する注意深い観察
- 創傷の披裂、イレウス、消化管出血に対する注意深い観察
- 動脈静脈、あるいは腸管のろう孔に対する注意深い観察
- 動脈瘤、塞栓、血管腫に対する注意深い観察
- 横隔膜脱出、胸水、気胸に対する注意深い観察
- 肝臓の出血、圧、機能の変化に対する注意深い観察
- 創傷パック、腹部 binders (切開部ヘルニアのリスクの予防のため)
- 血圧の上昇、不安定性に対する注意深い観察
- IV 留置、脆弱な静脈のために問題となるかもしれない (必要であれば、永久型ポートカテーテルを使用)
- 静脈圧の低下、輸液する時はゆっくりと。
- 緊急の評価、バイタルサインや患者の訴えなどのあらゆる変動に対して
- 最も非侵襲的なあらゆる術後のケアが勧められます
- 絶えず警戒を怠ってはならない、患者に突然の状態の変化が起こる可能性があります。

Ehlers-Danlos National Foundation 作成

No.80

今後の計画

- 血管型 EDS: 全国調査
 - より詳細な臨床情報を収集
 - 血管病変についての二次調査を開始
 - 診療指針の確立
- 新型 EDS
 - 患者さんの収集
 - 病態をより深く解明
 - 根本的治療法の開発
- 他の病型においても調査を行う
 - 既知の分類にあてはまらない患者さんも多い

No.81

ご静聴ありがとうございました

引き続き
がんばります!

No.79

おわりに ～ EDS とともに生きること～

- 情報は命をつなぐ 手をつなぐ
- EDS を持って生まれたことは運命
 - きっと意味があるのです
- 症状、経過は病型によっても、個人によつ
- ても異なる
- 家族や親身になってくれる医療者とともに学び、自分にとってのベストマネジメント体制を作る

信大病院

古庄さん学会奨励賞

信大病院(松本市)遺伝子診療部の古庄知己講師(43)は臨床遺伝学Ⅱが、本年度の日本人類遺伝学会の奨励賞を受賞した。皮膚や関節などを支える結



古庄知己講師

合組織が弱くなる遺伝病「エラス・タンロス症候群(EDS)」の新しい型を発見し、原因となる遺伝子や発症の仕組みなどを明らかにした業績が評価

された。「患者一人一人との出会いを大切にして地道に取り組んだことが、発見につながった」と受賞を喜んでいる。EDSの国内の患者数は推定約2万人。古典型、血管型、皮膚脆弱型など六つに分類されてきたが、近年、これらに当てはまらない新型が次々と見つかっているという。

「治療法開発につなげたい」

古庄講師は2000年、勤務していた埼玉県の病院で、6類型に当てはまらないEDS患者を診察。03年に信大病院に移った後もよく似た患者に出会い、詳しく調べた。その結果、遺伝子の異常で「アルマタン4-0硫酸基転移酵素-1」という酵素がうまく働かず、結合組織のコラーゲン線維を束ねることができなくなり、皮膚や関節、血管などが弱くなることを突き止めた。

古庄講師はこれまで8人の患者を診断。世界全体では22人が報告されており、さらに増える見込みという。「原因や症状によって健康管理の仕方なども異なるため、型の分類がとて重要。今後は実験動物で病気のモデルを作り、治療法の開発につなげたい」としている。

Ⅲ. 分担研究報告

平成23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

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：血管型エーラスダンロス症候群の実態把握および診療指針の確立に関する研究

研究代表者 古庄知己 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
研究分担者 簗持 淳 獨協医科大学皮膚科
渡邊 淳 日本医科大学附属病院遺伝診療科，同生化学・分子生物学
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（vascular type Ehlers-Danlos Syndrome; vEDS）は、III型コラーゲン（COL3A1）遺伝子変異に基づき、若年性動脈破裂・解離・瘤、腸破裂、妊娠中の子宮破裂などの生命に関わる深刻な症状を呈する診療上重要な疾患である。しかしながら、そのスクリーニング方法、予防法、治療法、遺伝カウンセリングのあり方は確立しておらず、診療上の大きい問題となっている。平成21-22年度の本研究班の活動の一環として、国内で確定診断された36家系41人の診療実態に関する概要調査を行い、本邦初であり世界的にも大規模な部類に入る概要調査結果として報告した（遺伝カウンセリング学会雑誌 第31巻：157-161，2010）。本研究班では、生化学分析または遺伝子解析に基づく確定診断例の収集を継続している。本分担研究では、平成23年度までに確定診断された58家系66人の診療実態の概要をまとめた。男性38人、女性28人であり、家族例30人、孤発例21人であった。初発症状の出現年齢は平均22.6歳（14-43歳）であり、呼吸器系が最も多かった。合併症の頻度は動脈系62%、呼吸器系47%、消化器系24%であった。COL3A1変異は、ミスセンス変異45%、スプライス変異45%であり、3家系において nonsense mediated mRNA decay (NMD) のため cDNA では検出できないナンセンス変異、1塩基欠失変異が見出された。診療上最も重要な動脈合併症に関して、最近心臓選択的なβ遮断作用および血管拡張をもたらすβ刺激作薬“celiprolol”の有用性を示す世界初のランダム化比較試験の結果が報告された（Ong et al., Lancet 2010; 376: 1476-84.）。本分担研究において、国内確定診断例の動脈合併症の治療状況を調査した。各種降圧剤を内服している例が見られたが、celiprolol が投与されていたのは2人であった。14人が侵襲的治療（血管内治療、外科的治療）を受けていた。脾動脈破裂・瘤に対する結紮術、腸管膜動脈破裂に対する手術は問題なく行われていたが、大動脈瘤に対する人工血管置換術ではトラブルがあった。頸動脈海綿静脈洞ろうに対する血管内治療では十分な効果は得られなかったが、大動脈分枝の塞栓術、大動脈や腸骨動脈のステント術は比較的安全で有効である可能性が考えられた。

A. 研究目的

エーラスダンロス症候群 (Ehlers-Danlos Syndrome; EDS) は、皮膚、関節、血管など結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患である。6病型に分類されており、推定頻度は約1/5000人とされている。特定疾患調査研究指定はなく、全国調査が行われたこともないため、本邦におけるEDSの実態（患者数、診療状況）は不明である。そのため、診療現場での認知度は低く、病型に合った適切な診療指針も確立されていない。特に、若年性動脈破裂・解離・瘤、腸破裂、妊娠中の子宮破裂などの生命

に関わる深刻な症状を呈する血管型EDSでは、そのスクリーニング方法、予防法、治療法、遺伝カウンセリングのあり方が確立していないことが、大きな診療上の問題である。我々は、平成21-22年度の本研究班において、血管型EDSにおける本邦初の確定診断例の診療実態に関する概要調査を行った。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%）（遺伝カウ

ンセリング学会雑誌 第31巻:157-161, 2010)。

また最近、動脈合併症の予防における β 遮断薬の効果に関する世界初のランダム化比較試験の結果が報告された。使用された薬剤は、心臓選択的な β 遮断作用および血管拡張をもたらす β 刺激作用を有する celiprolol である(セリプロロール[タナベ]、セレクトール[日本新薬]など)。本症患者 53 例が投与群 (100mg/日から最大 400mg/日まで増量)25 例と非投与群 28 例に無作為に分けられ、動脈合併症の発症をエンドポイントとして観察されました。投与群の 5 例 (20%) に対し、非投与群 14 例 (50%) がエンドポイントに達したことから、celiprolol は動脈合併症の予防効果を有すると結論付けられた (Ong et al., Lancet 2010; 376: 1476-84.)。

本研究の目的は、血管型 EDS における診療実態の把握および診療指針を確立することである。具体的には、以下のプロジェクトからなる。

- ① 確定診断例の概要調査
- ② 動脈合併症の治療状況に関する調査

B. 研究方法

現在日本において本症の確定診断のための生化学分析・遺伝子解析を行っている施設は、獨協医科大学皮膚科 (簗持淳教授、研究分担者)、日本医科大学遺伝診療科・生化学・分子生物学 (渡邊淳准教授、研究分担者)、国立循環器病研究センター研究所分子生物学部 (森崎裕子室長、研究分担者) のみである。

- ① 確定診断例の概要調査：本年度の研究班において、これら 3 施設がこれまで確定診断した全症例の抽出を行い、信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 (古庄知己、研究代表者) において分析した。
- ② 動脈合併症の治療状況に関する調査：確定診断例の担当医に対し、心臓血管病変の治療状況に関する調査票を送付し (資料 1、2)、信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 (古庄知己、研究代表者) において集計、分析した。

なお、本研究は、「血管型エーラスダンロス症候群の実態把握および治療指針の確立 (受付番号

1350)」として信州大学医学部医の倫理委員会の承認を得た。また各解析施設における遺伝子解析倫理委員会の承認も得ている。

C. 研究結果

① 確定診断例の概要調査

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、58 家系 66 人であった (表 1)。男性 38 人、女性 28 人であり、家族例 30 人、孤発例 21 人、不明 15 人であった。家族検索で 3 人を見出されていた (54 歳、易出血性と骨格異常を呈する；59 歳、60 歳、無症状)。

初発症状は、呼吸器系が 25 人 (気胸が 23 人で最多、続いて喀血または血痰 4 人)、動脈系が 21 人、消化器系が 10 人 (1 人が動脈系と消化器系両方)、皮膚が 3 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 32 人、その平均年齢は 22.6 歳、中央値は 20 歳) であった。

動脈系合併症は 41 人 (62%) に認められた。動脈瘤は 28 人に認められ、その部位は冠動脈 4 人、腎動脈 3 人、頸動脈 3 人、肝動脈 2 人、脾動脈 2 人、椎骨動脈 1 人、腸骨動脈 1 人であった。解離は 16 人に認められ、その部位は腸骨動脈 6 人、頸動脈 3 人、腹部 2 人、椎骨動脈 2 人、胸部 2 人、腹部 1 人、鎖骨下動脈 1 人、腎動脈 1 人、大腿動脈 1 人、脳底動脈 1 人であった。破裂は 18 人に認められ、その部位は脾動脈 2 人、腸骨動脈 2 人、腹部動脈 2 人、下腿動脈 1 人、腕頭動脈 1 人、後腹膜血腫 1 人であった。また、頸動脈海綿静脈洞瘻が 8 人に認められた。

消化器系合併症は 16 人 (24%) に認められた。腸管破裂 (穿孔) は 11 人に認められ、その部位は S 状結腸 9 人、食道 1 人、小腸 1 人、直腸 1 人だった。3 人が 2 部位の破裂を生じた。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。

呼吸器系合併症は 31 人 (47%) に認められた。気胸が 27 人に、喀血または血痰が 7 人に、肺出血が 4 人に、肺気腫が 1 人に、巨大肺嚢胞が 1 人に生じた。筋骨格系合併症は 12 人 (18%) 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。

中枢神経系合併症は4人(6%)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、椎骨・脳底動脈解離による脳出血が1例に認められた。

COL3A1 遺伝子変異が検出されたのは53家系であった。うち25家系(47%)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、24家系(45%)がスプライス変異を、2家系がナンセンス変異を、1家系が1塩基欠失変異を、1家系が3塩基挿入変異を有した。COL3A1 遺伝子変異が検出されなかったのは4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15%に、1家系では50%に減少していた。

②動脈合併症の治療状況に関する調査

確定診断例28人の情報を入手しえた。13人が下記のとおり降圧剤投与を受けていた。

β遮断薬：セレクトール2人、テノーミン2人、メインテート2人、アーチスト1人、インデラル1人。

α遮断薬：カルデナリン1人。

Ca遮断薬：アムロジン2人、カルブロック1人、アテレック1人、アダラート1人。

ATⅡ受容体遮断薬(ARB)：ニューロタン3人、オルメテック2人、ディオバン1人。

利尿剤：フルイトラン1人。

血管内治療、外科的治療が施行された症例は以下のとおりである。

1 女性	左腎動脈瘤破裂に対する塞栓術、腎梗塞(42歳)
2 男性	S状結腸間膜動脈破裂、手術、軽快(31歳) 横行結腸間膜動脈破裂、手術、軽快(33歳) 横行結腸動脈破裂、血管内治療、軽快(37歳)
3	左尺骨動脈瘤、手術、不明(25歳)

男性	右尺骨動脈仮性動脈瘤、手術、不明(29歳)
4 女性	胸部大動脈解離、ステント、軽快(32歳)
5 女性	左頸動脈海綿静脈洞ろう、塞栓術、軽快(41歳)
6 男性	脾動脈断裂、脾動脈結紮・脾摘、軽快(26歳)
7 男性	急性大動脈解離(Stanford A)、人工血管置換術、進行(21歳) 胸腹部大動脈解離、人工血管置換術、肺出血により左肺全摘(23歳)
8 男性	腹部急性大動脈瘤、ステント・左総腸骨動脈閉塞術・右大腿動脈-左大腿動脈バイパス術、良好(20歳)
9 男性	脾動脈瘤、外科的結紮術、軽快(41歳)
10 女性	右頸動脈海綿静脈洞ろう、血管造影時に攣縮、軽快(27歳)
11 女性	左頸動脈海綿静脈洞ろう、バルーン閉塞術・コイル閉塞術、不十分(26歳) 左頸動脈海綿静脈洞ろう、内頸動脈結紮術、軽快(26歳)
12 男性	腸閉塞術後の内腸骨動脈破裂、塞栓術、軽快(28歳)
13 男性	左外腸骨動脈解離・偽腔拡張、カバード・ステント、軽快(38歳)
14 男性	肝腎動脈瘤の進行、両側肝動脈塞栓・左腎動脈塞栓、軽快(25歳)

D. 考察

合併症の状況は平成21-22年度の研究結果(遺伝