

カウンセリング学会雑誌 第31巻：157-161, 2010)と同様の傾向であった。呼吸器系合併症(気胸、喀血)が初発症状となる場合が多く、若年者の反復性気胸や喀血の鑑別診断として本症候群を想起する必要があると考えられた。興味深い結果として、家族検索で見出された成人例は、無症状2人(59歳、60歳)、内反足術後と易出血性(54歳)と重大な合併症を呈していなかった。本症候群において同一家族内罹患者(変異を有する者)のなかで表現型の大きな幅があることが示された。

本調査においては、ミスセンス変異家系とスプライス変異家系はほぼ同数であった。従来の報告ではCOL3A1遺伝子の三重鎖領域の[Gly-X-Y]₃₄₃配列におけるGly残基のミスセンス変異が2/3程度の多数を占めるとされていた。昨年同様、スプライス変異が従来報告よりもやや多いとの結果であったことになる。患者収集上のバイアスである可能性は否定できないが、日本人患者ではスプライス変異が多い可能性がある。cDNAを用いた遺伝子解析では nonsense mediated mRNA decay (NMD)のため変異が検出されなかった3人において、ゲノムDNAを用いた高解像度融解曲線分析法(high-resolution melt curve analysis; hrMCA)により、ナンセンス変異(2人)、1塩基欠失変異(1人)が見出された。臨床的に疑われる症例においては、タンパク、cDNA、ゲノムDNAあらゆる面からの解析が必要である。

動脈合併症の治療に関する調査において、情報入手しえた28人のうち13人が内科的治療(降圧剤投与)を受けていた。そのうち celiprolol の投与を受けていたのは2人のみであり、Ongらの画期的なランダム化比較試験の認知度が低いことがうかがえた(Ong et al., Lancet 2010; 376: 1476-84.)。β遮断薬およびARB(ニューロタンなど)を投与されている例が多いのは、マルファン症候群の管理を参考にしているためと推測される。ARBについては、腎動脈解離・梗塞に伴う腎血管性高血圧と考えられる例があるためと推測される。他にエビデンスがない現状では、確定診断された全例において celiprolol が投与され、その上で腎梗塞などで高血圧を呈する例ではARBなどの併用を考慮するという治療戦略が妥当ではないかと考えられる。

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。

E. 結論

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。

動脈合併症の治療状況としては、celiprololの投与を受けていたのは2人のみであった。14人が侵襲的治療(血管内治療、外科的治療)を受けており、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。

以上から、本症候群の診療指針を下記のごとく提案する。

- 若年者の動脈瘤・解離、腸管破裂にて(可能であれば、家族歴と呼吸器合併症からより若年で)本症候群を疑い、生化学分析および遺伝子解析で確定診断を行う。
- 確定診断された全例において celiprolol の予防内服を考慮する。
- 腎血管性高血圧などで降圧効果が得られにくい場合には、ARBなどの併用を考慮する。
- 内科的治療でコントロール困難な動脈病変に

対しては、まず血管内治療の可能性を探る（大動脈分枝病変に対する塞栓療法や大動脈・腸骨動脈病変に対するステント療法など）。

- 血管内治療にてもコントロール困難な動脈病変に対しては、慎重な準備のもと外科的治療を考慮する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Omori H, **Hatamochi A**, Koike M, Sato Y, **Kosho T**, Kitakado Y, Oe T, Mukai T, Hari Y, Takahashi Y, Takubo K. Sigmoid colon perforation induced by the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome: report of a case. *Surg Today*. 2011 May;41(5):733-6.

Shimizu K, Okamoto N, **Miyake N**, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, **Fukushima Y**, **Matsumoto N**, **Kosho T** (equal contribution, corresponding author). Delineation of Dermatan 4-O-sulfotransferase 1 Deficient Ehlers-Danlos Syndrome: Observation of Two Additional Patients and Comprehensive Review of 20 Reported Patients. *Am J Med Genet Part A*. 2011 Aug;155A(8):1949-58.

Wakabayashi Y, Yamazaki K, **Narumi Y**, Fuseya S, Horigome M, Wakui K, **Fukushima Y**, Matsubara Y, Aoki Y, **Kosho T** (corresponding author). Implantable Cardioverter Defibrillator for Progressive Hypertrophic Cardiomyopathy in a Patient with LEOPARD Syndrome and a Novel *PTPN11* Mutation Gln510His. *Am J*

Med Genet Part A. 2011 Oct;155A(10):2529-33.

Kosho T (corresponding author), **Miyake N**, Mizumoto S, **Hatamochi A**, **Fukushima Y**, Yamada S, Sugahara K, **Matsumoto N**. A response to: loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (D4ST1/CHST14) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect, "dermatan sulfate-deficient Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome". Which name is appropriate, "Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome" or "Ehlers-Danlos syndrome"? *Hum Mutat*. 2011 Dec;32(12):1507-9.

Saito H, Igarashi N, Kato M, Okada I, **Kosho T**, Shimokawa O, Sasaki Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, **Miyake N**, Harada N, Hayasaka K, **Matsumoto N**. De novo 5q14.3 translocation 121.5-kb upstream of MEF2C in a patient with severe intellectual disability and early-onset epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A*. 2011 Nov;155A(11):2879-84.

Narumi Y, Shiohara M, Wakui K, Hama A, Kojima S, Yoshikawa K, Amano Y, **Kosho T**, Fukushima Y. Myelodysplastic syndrome in a child with 15q24 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Feb;158A(2):412-6.

古庄知己. デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見と疾患概念の確立. 信州医学雑誌 59(5) : 305-319, 2011.

緒方健一, 工藤啓介, 土居浩一, 大地哲史, 牧野公治, 籠持淳. 短期間に大腸穿孔性腹膜炎を2回起こした血管型 Ehlers-Danlos 症候群の1例. 日本臨床外科学会雑誌 72 : 1882-1886,

2011

松尾沙緒里, 横田雅史, 國井英治, 籠持淳. 咯血と気胸を繰り返した血管型 Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) の 1 例. 臨床皮膚科 65: 403-406, 2011

森崎裕子, 吉田晶子, 森崎隆幸「稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制」日本遺伝カウンセリング学会雑誌 2012 (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 70 巻 4 号: 329-337, 2011 (4 月)

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」(編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), メディカルドゥー (大阪), 70-71, 2011. 7 月.

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」(編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), メディカルドゥー (大阪), 162-163, 2011. 7 月.

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」(編集: 福嶋義光, 編集協力: 山内泰子, 安藤記子, 四元淳子, 河村理恵), メディカルドゥー (大阪), 204-205, 2011. 7 月.

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, 『周産期医学』編集委員会編, 41 巻増刊号, 971-972, 2011.

古庄知己. 18 トリソミー症候群. 今日の小児治療指針 15 版 (総編集: 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅), 医学書院 (東京), 180-181, 2012 (2 月)

古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群. 今日の小児治療指針 15 版 (総編集: 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅), 医学書院 (東京), 186, 2012 (2 月)

籠持淳. Ehlers-Danlos 症候群. 皮膚疾患診療実践ガイド, 宮地良樹, 古川福実編, pp755-756 文光堂 東京 2011

籠持淳. その他の皮膚形成異常. 皮膚疾患診療実践ガイド, 宮地良樹, 古川福実編, pp757-758 文光堂 東京 2011

籠持淳. Marfan 症候群. 今日の皮膚疾患治療指針, 塩原哲夫他編, pp545 医学書院 東京 2011

籠持淳. その他の皮膚形成異常症. 今日の皮膚疾患治療指針, 塩原哲夫他編, pp546-548 医学書院 東京 2011

籠持淳. 皮膚形成異常症の遺伝相談. 今日の皮膚疾患治療指針, 塩原哲夫他編, pp981-983 医学書院 東京 2011

渡邊淳, 島田隆: Ehlers-Danlos 症候群の基礎. 日本胸部臨床 70: 319-328, 2011

森崎裕子, 森崎隆幸「エーラスダンロス症候群」臨床雑誌内科 2012 (in press)

2. 学会発表

古庄知己¹⁾, 三宅紀子²⁾, 水本秀二³⁾, 籠持淳⁴⁾, 高橋淳⁵⁾, 鳴海洋子¹⁾, 福嶋義光¹⁾, 菅原一幸³⁾, 松本直通²⁾. 1) 信州大学医学部附属

病院遺伝子診療部 2) 横浜市立大学大学院
医学研究科遺伝学 3) 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
4) 獨協医科大学皮膚科 5) 信州大学医学部
運動機能学講座. デルマタン 4-O 硫酸基転
移酵素欠損に基づく新型エーラスダンロス
症候群. 第 3 回 日本小児科学会長野地方
会 (平成 23 年 6 月 5 日 於 長野県佐久勤
労者福祉センター, 佐久)

古庄知己、鳴海洋子、関島良樹、福嶋義光、水内
麻子、山下浩美、玉井真理子、櫻井晃洋 (信
州大学医学部附属病院遺伝子診療部)、渡邊
淳 (日本医科大学付属病院 遺伝診療科・
ゲノム先端医療部). 下肢の痙性で発症、広
汎性発達障害を伴い急速進行性の経過をた
どる重症関節型エーラスダンロス症候群.
第 35 回日本遺伝カウンセリング学会 (遺伝
医学合同学術集会) (平成 23 年 6 月 16-19 於
京都大学、京都)

古庄知己¹⁾、鳴海洋子¹⁾、三宅紀子²⁾、関島良樹
¹⁾、渡邊淳³⁾、松本直通²⁾、福嶋義光¹⁾. 1) 信
州大学医学部附属病院 遺伝子診療部、2)
横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学、
3) 日本医科大学付属病院 遺伝診療科・ゲ
ノム先端医療部. 下肢の痙性で発症、発達
障害を伴い急速進行性の経過をたどる重症
関節型エーラスダンロス症候群. 第 34 回日
本小児遺伝学会学術集会 (平成 23 年 8 月 11
日 於 パシフィコ横浜、横浜)

古庄知己¹⁾ 水内麻子¹⁾ 鳴海洋子¹⁾ 玉井真理子¹⁾
山下浩美¹⁾ 涌井敬子¹⁾ 高津亜希子²⁾ 田中
恭子²⁾ 菊地範彦²⁾ 大平哲史²⁾ 岡賢二²⁾ 塩
沢丹里²⁾ 金井誠³⁾ 福嶋義光¹⁾. 1) 信州大
学医学部附属病院遺伝子診療部, 2) 産科婦
人科学, 3) 保健学科小児・母性看護学. 出

生前遺伝カウンセリングを起点とする遺伝
性疾患のフォローアップ. 第 13 回遺伝性疾
患に関する甲信越・北陸出生前診断研究会
(平成 23 年 10 月 1 日 於 信州大学医学
部附属病院遺伝子診療部、松本)

古庄知己^{1,2)}、鳴海洋子^{1,2)}、関島良樹¹⁾、坂本明
之³⁾、成田信代⁴⁾、高橋淳⁴⁾、加藤博之⁴⁾、
渡邊淳⁵⁻⁷⁾、三宅紀子⁸⁾、松本直通⁸⁾、福嶋
義光^{1,2)}. 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) 信州大学 医学部
麻酔蘇生学講座 4) 信州大学 医学部 運
動機能学講座 5) 日本医科大学付属病院
遺伝診療科・ゲノム先端医療部 6) 日本医科
大学 生化学・分子生物学 7) 日本医科大学
大学院医学研究科 分子遺伝医学専攻 8)
横浜市立大学 大学院医学研究科 遺伝学.
下肢の痙性、発達障害を伴い急速進行性の
経過をたどる重症関節型エーラスダンロス
症候群. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (平
成 23 年 11 月 9 日～12 日 於 幕張メッセ、
千葉)

嶋岡弥生、林 周次郎、濱崎洋一郎、籠持淳、照井
慶太: 血管型 Ehlers-Danlos 症候群の 1 例.
第 74 回日本皮膚科学会 栃木地方会, 2011, 9
壬生

渡邊淳. 遺伝子診療の現場では-遺伝情報を医療現
場で適切に扱うには 今、臨床の現場で起
こりつつあること. 第 3 回遺伝医学夏期集
中セミナー (平成 23 年 7 月, 於東京大学医
科学研究所)

升野光雄, 渡邊淳, 藤本 亘, 二宮伸介, 上田恭
典, 近藤英生, 山内泰子, 尾内一信, 黒木
良和. COL3A1 遺伝子新規ミスセンス変異に
よる血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例. 日
本人類遺伝学会 第 56 回大会 (平成 23 年

11月, 於幕張メッセ)

Banyar Than Naing, 渡邊淳, 佐々木 元子, 坪 宏一, 小齊平 聖治, 弦間 昭彦, 島田 隆.
イントロンの塩基置換から新規スプライシングを来した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の1例. 日本人類遺伝学会 第56回大会(平成23年11月, 於幕張メッセ)

森崎裕子, 吉田晶子, 森崎隆幸「稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制と遺伝カウンセリング」第35回日本遺伝カウンセリング学会(遺伝医学合同学術集会) (平成23年6月16-19日 於 京都大学、京都)

招待講演「エーラスダンロス症候群研究班」 古庄知己 遺伝性結合織病 市民公開セミナー in 東京(平成23年11月20日 於日本医科大学教育棟, 東京)

招待講演「過剰運動<hypermobility>症候群研究班」 渡邊淳 遺伝性結合織病 市民公開セミナー in 東京(平成23年11月20日 於 日本医科大学教育棟, 東京)

招待講演「ロイス・ディーツ症候群研究班」 森崎裕子 遺伝性結合織病 市民公開セミナー in 東京(平成23年11月20日 於日本医科大学教育棟, 東京)

招待講演「エーラスダンロス症候群研究班」 古庄知己 遺伝性結合織病 市民公開セミナー in 大阪(平成23年12月10日 於大阪府医師協同組合 大ホール, 大阪)

招待講演「過剰運動<hypermobility>症候群研究班」 渡邊淳 遺伝性結合織病 市民公開セミナー in 大阪(平成23年12月10日 於 大阪府医師協同組合 大ホール, 大阪)

招待講演「ロイス・ディーツ症候群研究班」 森崎裕子 遺伝性結合織病 市民公開セミナー in 大阪(平成23年12月10日 於大阪府医師協同組合 大ホール, 大阪)

招待講演「ジストロフィン異常症児および家族への早期介入の試み」 古庄知己. 第17回信州遺伝子診療研究会(平成24年1月20日 於信州大学医学部第1臨床講堂, 松本)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

平成 23 年度厚生労働省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」

「血管型エーラスダンロス症候群の動脈病変に対する血管内治療の現状」調査
へのご協力のお願い

平素よりお世話になっております。

平成 21～23 年度厚生労働省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」（EDS 班）の研究代表者をつとめさせていただいております古庄（こしょう）と申します。血管型エーラスダンロス症候群に関する本邦初の臨床調査へのご協力をいただきたく、ご連絡させていただきます。

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す。6 つの主病型、他のいくつかの新病型からなり、全病型を合わせた頻度は 1/5,000 人程度に上るとされています。

血管型エーラスダンロス症候群（vascular type EDS ; vEDS）は、Ⅲ型コラーゲン（COL3A1）遺伝子の異常に基づき、動脈破裂・解離・瘤、腸管破裂、子宮などの臓器脆弱性などの深刻な合併症および薄く透けた皮膚、易出血性、特徴的顔貌などの臨床的特徴を有する常染色体優性遺伝疾患です。頻度は 1/50,000~100,000 人と推定されています。症状や経過から本症が疑われる場合、皮膚生検を行い、培養皮膚線維芽細胞の樹立した上で、Ⅲ型コラーゲンの生化学分析および遺伝子検査で診断が確定します。これまでの文献的検討および本邦での経験から、現時点において診療のポイントは以下にまとめられます。

- ① 常に動脈、腸、内臓（子宮など）の脆弱性を念頭に入れる。
- ② 動脈合併症に対しては、可能な限り保存的治療を行い、状況により血管内治療を考慮する。手術は危険が大きく最終手段である。また、血圧を低め安定に保つため、β遮断薬など降圧剤の投与を考慮する。

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ました。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 です（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ました（Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomized, open, blinded-endpoints trial. Lancet 2010; 376: 1476-84.）。

- ③ 腸管破裂・穿孔（多くはS状結腸）に対しては、組織脆弱性を念頭においた慎重な外科的手術が必須である。
- ④ 疼痛など緊急時の対応においては、主治医と緊急医療機関との連携が重要であり、可能な限り非侵襲的な方法（造影CTなど）で、生じやすい合併症から調べる。内視鏡、浣腸、血管造影などの侵襲的な方法はなるべく控える。

生命に関わる合併症を来しうる深刻な疾患にもかかわらず、本症の自然歴には不明な点が数多くあります。また、認知度の低さから診断されていない例も少なくないと予想され、正確な発症頻度・患者数も不明です。診断に長時間を要したり、適切な治療を受けられないなどの深刻な問題も生じております。本臨床調査を通じて、これらの重要課題に関するエビデンスを構築し、本症における診療指針を確立し、全国の医療機関へ向けて発信できればと考えております。今回、第一弾として最も重要な合併症である動脈病変（頭頸部/CCFを含む）の治療に関する調査を計画いたしました。

調査結果は、①学術集会での発表や医学雑誌への発表、②研究協力をいただいた先生方が閲覧できる媒体の作成などの形で還元したいと考えております。なお、本臨床調査に関しては、信州大学医学部「医の倫理委員会」で承認されております。適切な匿名化により、患者様への不利益のない臨床調査であると位置づけられ、患者様・ご家族から同意をいただく必要はございません。

今回、生化学分析および遺伝子解析のご依頼をいただきました研究担当者（獨協医科大学皮膚科・簗持淳教授、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、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[いずれも本研究班の研究分担者です]）に代わり、本調査協力へのご案内させていただきました。ご同意いただけましたら、調査項目に記載していただきまして、同封の返信用封筒にて、研究代表者の古庄までお送りいただければ幸いに存じます。

本症の患者様を診療しておられる先生方は、その深刻さ、対応の難しさを強くお感じになっておられることと拝察いたします。大変お手数をおかけいたしますが、全国で苦しんでおられる患者様、そして次世代の患者様、彼らを支える医療者のために、ご協力いただければ幸いに存じます。

何卒宜しく願い申し上げます。

平成24年1月吉日

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「EDS班」・研究代表者

古庄知己 拝

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部・講師

〒390-8621 松本市旭3-1-1

Tel: 0263-37-2618、Fax: 0263-37-2619

E.mail: ktomoki@shinshu-u.ac.jp

血管型エーラスダンロス症候群の臨床調査

「血管型エーラスダンロス症候群の動脈病変（頭頸部、CCFを含む）に対する治療の現状」

患者様： _____（本名、または、簗持淳先生、渡邊淳先生、森崎裕子先生への解析依頼時の匿名化番号）

生年月日： 昭和/平成 年 月 日 生存（現在 _____ 歳） 死亡（享年 _____ 歳、死亡原因： _____）

身長： _____ cm、体重： _____ kg

動脈病変はありますか（○で囲って下さい）。 あり なし →「あり」の場合、以下おうかがいします（*：○で囲って下さい）。

	年齢	罹患動脈（ご記載下さい#）	病変の種類*			左右*		治療*			経過*			
			瘤	破裂	解離	左	右	無治療	降圧剤投与	血管内治療	軽快	不変	進行	死亡
①	歳		瘤	破裂	解離	左	右	無治療	降圧剤投与	血管内治療	軽快	不変	進行	死亡
②	歳		瘤	破裂	解離	左	右	無治療	降圧剤投与	血管内治療	軽快	不変	進行	死亡
③	歳		瘤	破裂	解離	左	右	無治療	降圧剤投与	血管内治療	軽快	不変	進行	死亡
④	歳		瘤	破裂	解離	左	右	無治療	降圧剤投与	血管内治療	軽快	不変	進行	死亡
⑤	歳		瘤	破裂	解離	左	右	無治療	降圧剤投与	血管内治療	軽快	不変	進行	死亡
⑥	歳		瘤	破裂	解離	左	右	無治療	降圧剤投与	血管内治療	軽快	不変	進行	死亡

CCFについては、ここにご記載下さい。

現在、どのような降圧剤を使用されていますか。商品名と1日量をご教示下さい。

商品名	1日量（力価）	商品名	1日量（力価）

治療前の血圧： _____ / _____ mmHg 腎血管性高血圧の有無（○で囲って下さい） あり なし

治療後（現在）の血圧： _____ / _____ mmHg

動脈病変に対する血管内治療についておうかがいします。

血管内治療の具体的な内容につき、ご教示下さい。

(1) 治療対象病変 _____ (上記①～⑥よりお選び下さい)	(2) 治療年齢 _____ 歳
(3) 適応 _____	
(4) アクセス部位 大腿動脈ですか?* はい いいえ その他 _____	(5) アクセス方法* 皮膚から穿刺 切開・直視下穿刺
(6) 治療法* 塞栓法 ステント	(7) 使用デバイス 製品名 _____
(8) 工夫# _____	(9) 経過 _____

: (例) カテーテル抜去時に血流遮断し、穿刺部を縫合

(1) 治療対象病変 _____ (上記①～⑥よりお選び下さい)	(2) 治療年齢 _____ 歳
(3) 適応 _____	
(4) アクセス部位 大腿動脈ですか?* はい いいえ その他 _____	(5) アクセス方法* 皮膚から穿刺 切開・直視下穿刺
(6) 治療法* 塞栓法 ステント	(7) 使用デバイス 製品名 _____
(8) 工夫# _____	(9) 経過 _____

(1) 治療対象病変 _____ (上記①～⑥よりお選び下さい)	(2) 治療年齢 _____ 歳
(3) 適応 _____	
(4) アクセス部位 大腿動脈ですか?* はい いいえ その他 _____	(5) アクセス方法* 皮膚から穿刺 切開・直視下穿刺
(6) 治療法* 塞栓法 ステント	(7) 使用デバイス 製品名 _____
(8) 工夫# _____	(9) 経過 _____

担当医先生ご氏名 : _____

メールアドレス : _____

施設 : _____

お忙しいなか、ご協力をいただき、まことにありがとうございました。

表1. 生化学分析または遺伝子解析により確定診断された血管型EDS症例のまとめ

症例	家族	診断時 年齢	性別	遺伝	初発症状(年齢、歳)	動脈系合併症				呼吸器系合併症	筋骨格系合併症	中枢神経合併症	遺伝子変異	
						瘤(発症した動脈)	解離(発症した動脈)	破裂(発症した動脈)	頸動脈海綿 静脈洞瘻					
1	1	25	男		[呼]喀血、気胸	+				喀血、気胸			ミスセンス	
2	2	27	男		[動]下腿動脈瘤破裂	+		+					ミスセンス	
3	3	20	男	孤発	[呼]喀血、肺出血					喀血、肺出血			ミスセンス	
4	4	19	女	家族	[呼]気胸					気胸			スブライス	
5	5	31	男		[消]S状結腸破裂					+(S状結腸破裂)			スブライス	
6	6	32	男		[動]動脈瘤破裂	+		+					検出されず	
7	7	42	女		[呼]気胸					気胸	内反足		スブライス	
8	8	50	女	家族	[動]頸動脈海綿静脈洞瘻				+				ミスセンス	
9	9	46	男		[消]腸間膜動脈閉塞、腸管壊死	+		+		+(腸間膜動脈閉塞、腸管壊死)			検出されず	
10	10	17	男		[呼]血痰、気胸					血気胸、肺出血			ミスセンス	
11	11	27	女	孤発	[消]結腸穿孔(17歳)		+(大腿)			+(結腸破裂)	靭帯損傷、脱臼(肩)	小脳低形成、梗塞	スブライス	
12	12	23	女	家族	[皮]易出血、皮膚菲薄					血痰			ミスセンス	
13		27	女	家族			+(椎骨)						ミスセンス	
14	13	18	男	孤発	[呼]気胸					喀血、気胸	靭帯損傷		スブライス	
15	14	23	男		[呼]血胸、気胸					血胸、気胸	内反足		ミスセンス	
16	15	20	男	家族	[消]S状結腸破裂(19歳)					+(S状結腸破裂、空腸壊死)			スブライス	
17		54	女	家族	家族検索						内反足、筋肉内出血		スブライス	
18	16	28	男		[呼]血痰、気胸					血痰、気胸			スブライス	
19	17	25	女		[筋]靭帯損傷						靭帯損傷		スブライス	
20	18	14	男		[動]外腸骨動脈破裂			+(外腸骨)					スブライス	
21	19	23	女		[皮]出血斑								スブライス	
22	20	22	女	孤発	[消]直腸破裂					+(直腸破裂、S状結腸破裂)			スブライス	
23	21	39	女		[動]動脈瘤解離	+	+						検出されず	
24	22	30	男		[動]腎梗塞	+	+				靭帯損傷		ミスセンス	
25	23	41	女		[動]解離性大動脈瘤	+	+						ミスセンス	
26	24	19	男	家族	[呼]気胸(22歳)	+(冠)				+			ミスセンス	
27	30	女	家族		[動]心筋梗塞(24歳)	+(冠)							ミスセンス	
28	25	27	男	家族	[呼]気胸(25歳)			+(内腸骨)		+(S状結腸破裂)	気胸		ミスセンス	
29		33	男	家族	家族検索	+(腎)	+(外腸骨)				靭帯損傷		ミスセンス	
30	26	16	女	孤発	[呼]気胸(16歳)								ミスセンス	
31	27	26	女	孤発	[呼]血気胸(14歳)	+(内頸、椎骨、腎、内外腸骨)	+(外腸骨)		+	+(S状結腸破裂、小腸破裂)	血気胸、喀血	筋破裂	脳梗塞、脳出血	ミスセンス
32	28	20	女	孤発	[呼]気胸(20歳)	+(総肝)	+(内頸、外腸骨)		+		血気胸、血気胸		梗塞	ミスセンス
33	29	43	男	家族	[呼]気胸(43歳)	+(冠)		+(腹腔)			血気胸、肺気腫	脱臼(股)		ミスセンス
34	30	28	女	家族	[動]頸動脈海綿静脈洞瘻(27歳)	+(内頸)	+(内頸、総腸骨)	+(脾)	+		気胸	内反足		スブライス
35	31	37	男	孤発	[呼]気胸(20歳)	+(脾)	+(腎)			気胸				スブライス
36	32	25	男	孤発	[動]後腹膜出血、腹腔内出血(25歳)	+(肝、腎)	+(外腸骨)	+(下腿)			内反足、靭帯損傷			スブライス
37	33	20	男	家族	[呼]気胸(18歳)		+(胸腔内)	+(腹腔内)			気胸			ミスセンス
38	34	38	男	孤発	[呼]気胸(17歳)			+(腕頭)		気胸				スブライス
39	35	37	男	家族	[動]脾動脈断裂(27歳)			+(脾)		+(食道穿孔、消化管出血)				ミスセンス
40		17	女	家族	卵巣出血(17歳)									ミスセンス
41	36	35	男	家族	[動]急性大動脈解離(21歳)	+(胸腹部)	+(胸腹部大、総頸、鎖骨下)			+(S状結腸破裂)	肺出血			ミスセンス
42	37	46	女	孤発	[動]動脈瘤(冠動脈)破裂	+(冠)		+	+					施行せず
43	38	15	女	孤発	[消]S状結腸破裂					+(S状結腸破裂, 3回)				スブライス
44	39	22	男	孤発	[消]S状結腸破裂					+(S状結腸穿孔)				検出されず
45	40	39	女	家族	[動]場所不明 [消]場所不明	+?			+	+?				ミスセンス
46	41	19	男	家族	[呼]気胸(18歳)	+				気胸				ナンセンス
47	42	28	男	孤発	[呼]気胸(17歳)	+				気胸				ミスセンス
48	43	22	男	孤発	[呼]気胸(20歳)	+				気胸				スブライス

表1. 生化学分析または遺伝子解析により確定診断された血管型EDS症例のまとめ(続き)

症例	家族	診断時 年齢	性別	遺伝	初発症状(年齢、歳)	動脈系合併症				消化器系合併症	呼吸器系合併症	筋骨格系合併症	中枢神経合併症	遺伝子変異
						瘤(発症した動脈)	解離(発症した動脈)	破裂(発症した動脈)	頸動脈海綿 静脈洞瘻					
49	44	30	男	家族	[呼]気胸(18歳)									スプライス
50	45	42	男	孤発	[動]動脈瘤解離	+		+						ナンセンス
51	46	32	女	家族	[動]頸動脈海綿静脈洞瘻(27歳)									ミスセンス
52	45	60	女	家族	無症状 家族検索									ナンセンス
53	24	15	男	家族	[動]腎移植時の血管脆弱性(15歳)									ミスセンス
54	47	20	女	孤発	[消]結腸穿孔(20歳)					+(S状結腸破裂)				ミスセンス
55	48	48	男	孤発	[呼]気胸(18歳)	+		+						スプライス
56	49	39	男	孤発	[呼]気胸(39歳)						気胸			欠失(1塩基)
57	50	32	男	家族	[動]動脈瘤解離	+		+			気胸			スプライス
58	49	59	女	家族	無症状 家族検索									欠失(1塩基)
59	51	24	男	孤発	[動]頭痛・動脈瘤解離	+		+						挿入(3塩基)
60	52	32	女	家族	小腸間膜損傷(術中所見)(32歳)	-	-	-	-	-	-	-	-	ミスセンス
61	53	38	男	家族	[呼]気胸(24歳)	-	椎骨・脳底動脈解離	+(後腹膜血腫)	-	-	気胸・血気胸	-	椎骨・脳底動脈解離による脳出血	スプライス
62	54	20	男	家族	[動]急性大動脈解離(20歳)	+(腹部)	-	-	-	術後イレウス	-	-	-	スプライス
63	55	42	男	家族	[動]脾動脈瘤(41歳)	+(脾動脈・内頸動脈)	-	-	-	-	-	-	-	ミスセンス
64	56	27	女	家族	[消]Mallory-Weiss 症候群(18歳)	-	外腸骨動脈	-	-	胃出血・術後イレウス	気胸・肺出血	-	-	スプライス
65	57	52	女	家族	[皮]分娩時陰裂傷(25才)	-	-	-	-	-	-	-	-	スプライス
66	58	36	男	孤発	[呼]巨大肺嚢胞	-	+(腹部)	+(心室内出血)	-	-	巨大肺嚢胞	-	-	ミスセンス

[呼]:呼吸器系合併症、[動]:動脈系合併症、[消]:消化器系合併症、[皮]:皮膚合併症、[筋]:筋骨格系合併症

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遺伝子解析に関する研究

分担研究者 旗持 淳 獨協医科大学皮膚科

研究要旨：コラーゲン生化学分析および遺伝子解析に基づき、血管型を中心としたエーラスダンロス症候群の確定診断を行った。これまでに血管型27例を診断し、うち24例を遺伝子診断しえた。欧米に比べてスプライス変異が多い傾向にあった（12/24）。症例数が少ないためバイアスがかかっている可能性があり、より多数例を検討する必要がある。また、重症合併症の頻度が低い傾向にあったが、診断年齢が低いためである可能性がある。今後合併症の出現が増加することが懸念され、患者・主治医への指導が重要と考えられた。

A. 研究目的

エーラスダンロス症候群は①古典型②関節過可動型③血管型④後側彎型⑤多発関節弛緩型⑥皮膚脆弱型に分類され、その他に新型などの稀な型がある。獨協医科大学皮膚科は、コラーゲン生化学分析および遺伝子解析により本邦において最も多数のエーラスダンロス症候群（EDS）患者の診断に携わっている。本研究の目的は、血管型を中心に、当科において診断を行った症例の臨床像と遺伝子型を検討することである。

B. 研究方法

本学倫理委員会の承認（No. 1818）のもと、患者皮膚を生検し、一部は組織学的診断法に用い、残りを皮膚線維芽細胞の培養に用いる。線維芽細胞をトリチウム放射性プロリンと共に培養し、産生されたコラーゲンを回収して電気泳動で分離し、フィルムに感光して産生されたI型、III型コラーゲンを解析し、血管型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型の診断を行う。古典型は組織の電子顕微鏡所見およびCOL1A1およびCOL1A2の遺伝子検索により診断する。後側彎型は尿中のlysylpyridinoline / hydroxylysylpyridinoline比にて診断する。また血管型はCOL3A1の遺伝子検索も施行し解析する。

C. 研究結果

これまでに多発関節弛緩型2例、血管型27例、古典型5例の確定診断を下した。特に血管型ではIII型コラーゲン遺伝子（COL3A1）の解析でグリシンの置換変異とスプライスサイト変異が2:1で見られるとのこれまでの欧米の結果に反して前者が12例、後者が12例で1:1であった。また、重症合併症の頻度が低い傾向にあった。

D. 考察

本邦における血管型EDSの遺伝子変異にはスプライス変異が欧米に比べて多い可能性が示唆されたが、症例数が少ないためバイアスがかかっている可能性がある。重症合併症の頻度が低い傾向に関しては、診断年齢が低いためである可能性があり、今後合併症の出現が増加することが懸念される。

E. 結論

これまでに血管型EDS27例を診断し、24例の血管型EDSを遺伝子診断しえた。欧米に比べてスプライス変異が多い傾向にあった（12/24）。また、重症合併症の頻度が低かった。今後、合併症の出現に注意して生活するよう患者・主治医への指導が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N: A response to loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (D4ST1/CHST14) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect, "dermatan sulfate-deficient Adducted Thumb - Clubfoot Syndrome". Which name is appropriate, "Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome" or "Ehlers-Danlos syndrome"? Hum Mutat 32 : 1507-1509 , 2011

緒方健一, 工藤啓介, 土居浩一, 大地哲史, 牧野公治, 簗持 淳 : 短期間に大腸穿孔性腹膜炎を2回起こした血管型 Ehlers-Danlos 症候群の1例. 日本臨床外科学会雑誌 72 : 1882-1886, 2011

2. 症例報告

Omori H, Hatamochi A, Koike M, Sato Y, Kosho T, Kitakado Y, Oe T, Mukai T, Takubo K : Sigmoid colon perforation induced by the vascular type of Ehlers-Danlos Syndrome: Report of a Case. Surgery Today 41(5) : 733-736, 2011

松尾沙緒里, 横田雅史, 國井英治, 簗持 淳 : 喀血と気胸を繰り返した血管型 Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) の1例. 臨床皮膚科 65 : 403-406, 2011

3. 著書

簗持 淳 : Ehlers-Danlos 症候群. 皮膚疾患診療実践ガイド, 宮地良樹, 古川福実編, pp755-756 文光堂 東京 2011

簗持 淳 : その他の皮膚形成異常. 皮膚疾患診療実践ガイド, 宮地良樹, 古川福実編, pp757-758 文光堂 東京 2011

簗持 淳 : Marfan 症候群. 今日の皮膚疾患治療指針, 塩原哲夫他編, pp545 医学書院 東京 2011

簗持 淳 : その他の皮膚形成異常症. 今日の皮膚疾患治療指針, 塩原哲夫他編, pp546-548 医学書院 東京 2011

簗持 淳 : 皮膚形成異常症の遺伝相談. 今日の皮膚疾患治療指針, 塩原哲夫他編, pp981-983 医学書院 東京 2011

4. 学会発表

嶋岡弥生, 林 周次郎, 濱崎洋一郎, 簗持 淳, 照井慶太 : 血管型 Ehlers-Danlos 症候群の1例. 第74回日本皮膚科学会 栃木地方会, 2011, 9 壬生

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録 : 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：血管型エーラスダンロス症候群の新規遺伝子変異解析法による変異部位の解析

研究分担者 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

研究要旨：血管型エーラスダンロス症候群（vEDS）は、3型プロコラーゲン（*COL3A1*）のヘテロ遺伝子変異により発症する。分担者は、開発した高解像度融解曲線分析（high resolution melting curve analysis; hrMCA）法を基盤とした、末梢血由来によるゲノムDNAを用いる*COL3A1*遺伝子変異スクリーニングを手法で、*COL3A1*遺伝子解析を行った、同法を用いて従来のRNAにより同定された変異部位（ミスセンス変異、スプライスサイト消失変異）とともに、同定できないnonsense mediated mRNA decay(NMD)を来すナンセンス変異、欠失変異も同定可能となった。さらに、イントロン部位の塩基置換により新たにスプライシングを生じた変異（スプライスサイト生成変異）を同定した。新規メカニズムで生じた変異を含め、変異部位（ミスセンス変異、スプライスサイト消失変異、ナンセンス変異、スプライスサイト生成変異）ごとにメカニズムが異なると考えられ、今後の治療研究には変異部位ごとに検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

血管型エーラスダンロス症候群（vEDS）は、血管破裂、消化管破裂、子宮破裂を合併し、ときに突然死を呈する常染色体優性遺伝病である。本疾患は、3型プロコラーゲン（*COL3A1*）のヘテロ遺伝子変異により発症し、2/3はトリプルヘリックス領域にみられる3アミノ酸ごとに繰り返すグリシンが置換するミスセンス変異、残りはスプライスサイトを消失することでスプライシング異常を来すといわれていた。これまでの多くの*COL3A1*遺伝子解析は培養皮膚線維芽細胞から抽出したmRNAを用いて行われた。本研究は、末梢血由来のDNAを用いた新しい遺伝子診断法の開発を目的とし、本手法で得られた新規変異について臨床像を解析する。

B. 研究方法

vEDS患者末梢血由来ゲノムDNAによる*COL3A1*遺伝子変異スクリーニングをPCR法とDNAインターカレート蛍光色素を利用した2本鎖DNAの融解曲線パターンの違いで遺伝子変異の有無をスクリーニングする高解像度融解曲線分析法（high-resolution melt curve analysis; hrMCA）を用いて検討した。*COL3A1*遺伝子のトリプルヘリックス領域の44エクソンを含む全コード領域

52エクソン各々に対し両端のイントロン領域を含むPCRプライマーを設計した。DNAインターカレート蛍光色素(LCGreen)を加えた単一PCR産物のhrMCAはLight Scanner (Idaho technology社)を使用した。本手法を用いて既知の*COL3A1*変異を有する血管型EDS患者ならびに臨床的に血管型EDSを疑われた患者のゲノムDNAを解析した。

【症例】35歳男性。家族歴)父：突然死(33歳時)。兄：突然死(15歳)。現病歴)34歳時に腸骨動脈の破裂を来し、その後難治性の気胸を繰り返しており、家族歴も含め結合組織疾患である、vEDSやMarfan症候群が疑われた。

C. 研究結果

高解像度融解曲線分析法によりRNA手法で同定できた*COL3A1*遺伝子のグリシン変異とスプライシング変異では同定可能であった。さらに、従来のmRNAからの遺伝子変異解析手法では変異を同定できない変異（ナンセンス変異と欠失変異）を同定した。

続いて、提示した症例においては、ゲノムDNA解析では、*TGFBRI*、*TGFBRI2*には変異を認めず、*COL3A1*のintron 15の3'側-10において既知のSNPに報告がない塩基置換(intron 15-10 A>G)をヘテロに來しているのを同定した。線維芽細胞か

ら抽出した total RNA を用いた RT-PCR シークエンス法では, exon16 の前に 9 塩基挿入をヘテロに認め (c. 996_997insTTTTTCAG), 塩基置換により新規スプライシングを生じていることが明らかになった. 本塩基置換は, in silico においてスプライシングを起こしやすい傾向があることが判明した. さらに, 発現プラスミドを作成し, In-vitro splicing assay を行ったところ, 同様の新規スプライシングを生じていることを確認した. このスプライシングにより新たに生じたタンパク質は 3 アミノ酸挿入の in-frame ではあるが, 従来同定されたスプライスサイト消失変異でもみられるコラーゲン 3 量体ができないために, 病的変異と考えられた.

D. 考察

COL3A1 遺伝子変異の 1/3 がスプライシング変異であるが, 殆どが 5' に集中し, スプライスサイトの消失で発症する. 本症例では, イントロン上に新たに生じた塩基置換部位がスプライスサイトとなり, スプライシングが生じたことによると考えられた. 今回同定したスプライスサイト生成変異は, *COL3A1* の新たな変異である. nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来す遺伝子変異では, 変異由来タンパク質は発現せず, ハプロ不全により発症すると推測され症状が軽減し劣性遺伝形式をとる傾向がある. 今回の新規メカニズムで生じた変異を含め, 変異部位 (ミスセンス変異, スプライスサイト消失変異, ナンセンス変異, スプライスサイト生成変異) ごとにメカニズムが異なると考えられ, 今後の治療研究には変異部位ごとに検討が必要と考えられた.

E. 結論

開発した高解像度融解曲線分析 (high resolution melting curve analysis; hrMCA) 法を基盤とした, 末梢血由来によるゲノム DNA を用いる *COL3A1* 遺伝子変異スクリーニングを手法で, *COL3A1* 遺伝子解析を行った, 同法を用いて従来の RNA により同定された変異部位 (ミスセンス変異, スプライスサイト消失変異) とともに, 同定できない nonsense mediated mRNA decay(NMD)を来すナンセンス変異, 欠失変異も同定可能となった.

家族歴聴取において突然死のエピソードがある場合, vEDS も鑑別疾患として考慮し, ときに

RNA・ゲノム DNA 双方からの解析アプローチが必要である.

F. 健康危険情報

特になし.

G. 研究発表

1. 論文発表

渡邊 淳, 島田 隆: Ehlers-Danlos 症候群の基礎. 日本胸部臨床 70: 319-328, 2011

Mitsuo Masuno, Atsushi Watanabe, Banyar Than Naing, Takashi Shimada, Wataru Fujimoto, Shinsuke Ninomiya, Yasunori Ueda, Kazushige Kadota, Tatsuya Kotaka, Eisei Kondo, Yasuko Yamanouchi, Kazunobu Ouchi, Yoshikazu Kuroki Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type: A Novel Missense Mutation in the *COL3A1* Gene. Congenital Anomalies (in press)

2. 学会発表

渡邊 淳. 遺伝子診療の現場では-遺伝情報を医療現場で適切に扱うには 今, 臨床の現場で起こりつつあること. 第 3 回遺伝医学夏期集中セミナー (平成 23 年 7 月, 於東京大学医科学研究所)

升野光雄, 渡邊 淳, 藤本 亘, 二宮伸介, 上田 恭典, 近藤英生, 山内泰子, 尾内一信, 黒木良和. *COL3A1* 遺伝子新規ミスセンス変異による血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例. 日本人類遺伝学会 第 56 回大会 (平成 23 年 11 月, 於幕張メッセ)

Banyar Than Naing, 渡邊 淳, 佐々木 元子, 坪 宏一, 小齊平 聖治, 弦間 昭彦, 島田 隆. イントロンの塩基置換から新規スプライシングを来した血管型

Ehlers-Danlos 症候群の 1 例. 日本人類遺
伝学会 第 56 回大会 (平成 23 年 11 月,
於幕張メッセ)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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：エーラスダンロス症候群の診療および遺伝子解析

分担研究者 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。中でも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、肺気胸・内反足などの合併を認めた場合などにマルファン症候群と誤診されていることも多い。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、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。今回は、2011 年 4 月より 2012 年 3 月の間に新規に当院結合組織病外来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 1 症例について報告する。

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

2011 年 4 月より 2012 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 7 名のうち、血管型エーラスダンロス症候群が疑われた患者 3 名について遺伝子解析を施行し、2 名で *COL3A1* 遺伝子変異を同定した。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、お

よびすでに血管型エーラスダンロス症候群と診断された家族についてもゲノム DNA を用いた解析を行い、2 名が新たに血管型エーラスダンロス症候群と診断された。

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、ゲノム DNA を用いた *CHST14* 遺伝子解析を行い、同遺伝子の変異を同定した。

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 5 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 1 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 症例 1 : 42 才男性

小児期よりアザができやすいなどの易出血傾向に加え、傷口がなおりにくく(創傷治癒遅延)、皮膚がむけやすい(皮膚脆弱性)、等の症状を認めていた。32 才、37 才時に腹痛発作があったが、急性膵炎と診断され、保存的治療で改善していた。2011 年 12 月にも腹痛発作あり、他院に入院精査したところ、脾動脈瘤が判明。カテーテル治療が試みられたが、狭小血管のため成功せず、その後に瘤拡大傾向を認めたため緊急開腹手術に切り替え、脾体尾部切除及び脾摘術が施行された。その手術の際に、強度の出血傾向と血管脆弱性を認めたことより、主治医により血管型エーラスダンロス症候群を疑われ、当院結合織病外来に紹介受診となった。なお、主治医による血管系精査時に両側内頸動脈瘤も認めている。

身体所見では、手指の DIP 関節の過可動性、透過性皮膚、皮膚萎縮性瘢痕、歯肉出血、特徴的顔貌、下肢静脈瘤を認めた。過去に気胸、内反足、ヘルニア等の既往はない。家族歴では、父親に 40 才時に脳動脈瘤切迫破裂の既往があり、45 才時に突然死している。(胸部痛の訴えがあったが、剖検がされていないため詳細不明)。その他、父方祖父も 45 才で突然死、父方叔母も 38 才時におそらく運転中の脳動脈瘤破裂が原因で交通事故死している。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。

② 症例 2 : 27 才女性

昨年当院にて血管型エーラスダンロス症

候群と診断された 21 才男性の姉。高校までは特に症状なく経過したが、18 才時、起床時に吐血あり、内視鏡検査で Mallory-Weiss 症候群と診断されたが、飲酒や嘔吐との関係は認めていない。20 才～21 才の間に 5 回自然気胸を繰り返し、2 回は吸引治療を要した。精査のために施行した気管支鏡検査の際に、出血を認めている。なお、青年期より、足に痣ができやすいことには気づいていたが体質的なものと思ひ、気にしていなかった。今回、弟が当院にて血管型エーラスダンロス症候群とされ、かつ本人の妊娠も判明したため、診断および当院での分娩を希望して来院した。遺伝子解析では、弟と同じ *COL3A1* 遺伝子のスプライス変異(既報)を認めた。身体所見では、手指の DIP 関節の過可動性、透過性の薄い皮膚と皮下出血による色素沈着、細い指、特徴的顔貌、下肢静脈瘤を認めた。来院時、妊娠 6 週であったため、遺伝カウンセリング施行。血管型エーラスダンロス症候群合併妊娠の危険性について夫婦に説明したが、妊娠継続希望は変わらず、当院での妊娠管理と分娩を希望された。妊娠 13 週で施行した胸腹部 MRI では、大動脈系に瘤や拡張は認めなかった。妊娠 22 週より入院管理、32 週 2 日で全身麻酔下での帝王切開分娩となった。妊娠中は特に問題なく経過したが、分娩後に、貧血、機能性イレウス、肺胞出血(部位不明)、左外腸骨動脈瘤/解離を発症している。

③ 症例 3 : 52 才女性

症例 2 の母。症例 2 およびその弟が血管型エーラスダンロス症候群と診断されたことから、本人も同疾患である可能性が高いとして遺伝子検査のため来院。これまでに、同疾患を疑われたことはなかったが、生下時に、そけいヘルニア、先天性内反足を認

められている。また、昔からアザができやすい体質ではあったが、第一子分娩時(25才)の会陰裂傷の治癒が遅延し半年後に再縫合を要したという以外に大きなエピソードは認めていない。第2子の分娩(経膣)時は特に問題なく経過し、31才時に卵巣嚢腫摘出術、45才時に子宮筋腫の手術を受けた際にも、やや出血量は多かったものの、合併症なく普通の経過で退院となっている。なお、一児を妊娠6ヶ月で死産(原因不明)で失っているが詳細は不明。両親はともに70才代にて健在。

身体所見では、特徴的顔貌、内反足、指のDIP関節の過可動性、以外は特に有意所見なし。遺伝子解析では、症例2と同じCOL3A1遺伝子のスプライス変異(既報)を認めた。

④ 症例4 : 36才男性

27才時に左自然気胸、精査により両側性巨大気胸を認めたため、左肺嚢胞切除術施行。その後の経過観察中に、右肺嚢胞の拡大を認めたため、30才時に右肺嚢胞切除術が施行されている。32才時に原因不明の血性心嚢液貯留による心タンポナーデ発症。35才時に、急性大動脈解離(Stanbord B)発症。経過より、血管型エーラスダンロス症候群が疑われ、遺伝子診断を目的として当院紹介受診となった。既往歴では、その他、尿管結石、逆流性食道炎を認めている。なお、上記の2回の開胸的肺嚢胞切除術に加え、心臓カテーテル検査1回、胃内視鏡検査1回、の検査歴があるが、検査時の血管系合併症は認めていない。家族歴でも特記すべきことはないが、父親は肺がんのため64才で死亡している。

身体所見では、顔貌は、特徴的顔貌にちかいものの、小関節過可動性、皮膚脆弱性、易出血性は認めなかった。胸部CTでは、

術後も多数の残存肺ブラの存在を認めている。

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新規のミスセンス変異を認めた。臨床症状は血管型エーラスダンロス症候群と矛盾しないものの、遺伝子解析より予測される症状より全般的に軽微であったため、獨協医科大学皮膚科簗持教授に依頼して皮膚線維芽細胞におけるコラーゲンの分泌量を計測したところ、III型/I型コラーゲンの産生量は28.8%であり、正常人コントロールに比べると低下しているものの、通常の血管型エーラスダンロス症候群(平均14.6%)に比べて高めであり、臨床症状の重症度との相関を認めた。

2) 新型エーラスダンロス症候群

① 症例5 : 34才女性

生下時に内反足、母指内転拘縮を認めた。その後、(全身関節(肩、膝、肘他)の亜脱臼等を認め、エーラスダンロス症候群(型不明)と診断された。また、乳児期に大泉門閉鎖の遅れに気が付かされている。31才で原因不明の腹膜炎を発症したが保存的治療で改善したが、32才時には腸閉塞から腸破裂にいたり、開腹手術を受けた。その際に作成した胃瘻手術部位の腹壁皮膚癒痕形成が高度であったため34才で癒痕修復術を受けている。小さい皮下出血は多い方だが、巨大皮下血腫の既往はない。近くの総合病院にてフォローされていたが、確定診断および今後の管理を目的とし、当院紹介受診となった。家族歴では、弟に新生児期に内反足、母指内転拘縮、そけいヘルニアを認めているが、多発性関節脱臼は認めていない。他方、皮下巨大血腫の既往を3度にわたり認めている(臀部、大腿部、頭部)。

身体所見では、特徴的顔貌（眼間解離、短い眼裂、短い鼻柱、耳介低位、細長い顔）、特徴的皮膚所見（doughy & velvety skin、細かい手掌紋、易出血性）、大関節の過可動性、内反足小関節の拘縮を認めた。

これらの病歴および家族歴と特徴的体所見より新型エーラスダンロス症候群を疑い *CHST14* 遺伝子の解析を行った結果、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、新型エーラスダンロス症候群と確定した。

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、多くの場合、特徴的な経過から疾患を疑われることが多いが、今回報告した5例のうち血管型エーラスダンロス症候群2例および新型エーラスダンロス症候群の1例は、現病歴からは非典型的経過であったが、家族歴、或いは身体所見から当該疾患を伺い、遺伝子診断により診断に至っている。

まず、症例3では、生下時の内反足と特徴的顔貌、軽度の皮下易出血性を認めるものの、それ以外の組織脆弱性は明らかでなく、2度の開腹手術と2度の出産の既往があるもこれまで特に問題なく経過している。

症例4では、2度の開胸手術、心臓カテーテル造影検査、胃内視鏡検査など、複数回の侵襲的検査及び手術に際して、組織脆弱性は認められておらず、身体所見でも、特徴的顔貌以外の所見は認めていない。しかし、心嚢内出血による心タンポナーデ、巨大肺嚢胞からの気胸など、緊急処置を必要とされる合併症を発症するなど、合併症そのものは決して軽症とはいえないことに注意する必要がある。新型エーラスダンロス症候群の一例（症例5）も、過去に報告された成人症例と比較して、臨床経過は明らかに軽症であり、巨大皮下出血の既往はない。また、

同疾患であると考えられる弟も、巨大皮下出血の既往は認めても、関節症状は認めていないなど、非典型的な経過をたどっている。しかし、年齢とともに症状が顕在化してくることも十分考えられるので、今後のフォローは必須であると考えられる。

以上より、非典型例と考えられる症例でも、詳細な病歴・家族歴の聴取および身体所見よりエーラスダンロス症候群類縁疾患が疑われる場合は、遺伝子検査により診断を確定し、疾患管理に結びつけることが大切であると考えられた。

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1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

森崎裕子、吉田晶子、森崎隆幸「稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制」日本遺伝カウンセリング学会雑誌 2012 (in press)

森崎裕子、森崎隆幸「エーラスダンロス症候群」臨床雑誌内科 2012 (in press)

2. 学会発表

森崎裕子、吉田晶子、森崎隆幸「稀少遺伝性循環器疾患に対する包括的医療体制と遺伝カウンセリング」第35回日本遺伝カウンセリング学会（遺伝医学合同学術集会）（平成23年