

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、下肢の癒性、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）

鳴海洋子^{1,2)}、塩原正明³⁾、天野芳郎⁴⁾、古庄知己²⁾、涌井敬子¹⁾、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) 信州大学医学部附属病院小児科 4) 長野赤十字病院小児科。血小板減少、好中球減少を伴う15q24欠失症候群の1例。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）

鳴海洋子^{1,2)}、古庄知己²⁾、中村恒一³⁾、西村玄⁴⁾、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) 信州大学医学部附属病院整形外科 4) 東京都立小児総合医療センター。NOTCH2 遺伝子異常を伴う Hadju-Cheney 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9日～12日 於 幕張メッセ、千葉）

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「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「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

D4ST1欠損に基づくEhlers-Danlos症候群 の診断基準および健康管理指針の構築

古庄知己、福嶋義光

信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

清水健司、大橋博文

埼玉県立小児医療センター遺伝科

岡本伸彦

大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科

三宅紀子、松本直通

横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学

第35回 日本小児遺伝学会学術集会
2012/4/19 於 久留米大学筑水会館

Ehlers-Danlos症候群(EDS)とは

- 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 1/5,000人 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 Classical type	1/20,000	AD	<i>COL5A1, COL5A2</i>
関節型 Hypermobility type	1/5,000-20,000	AD	大多数では不明 少数例で <i>TNXB</i>
血管型 Vascular type	1/50,000-250,000	AD	<i>COL3A1</i>
後側彎型 Kyphoscoliosis type	1/100,000	AR	<i>PLOD</i>
多発関節弛緩型 Arthrochalasia type	約30例	AR	<i>COL1A1, COL1A2</i>
皮膚弛緩型 Dermatosparaxis type	8例	AR	<i>ADAMTS-2</i>

D4ST1-deficient EDS

(DD-EDS; EDS, Kosho Type)

- *CHST14*遺伝子の変異
- デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1 (D4ST1)の機能喪失
- デコリン(DCN)に付着するプロテオグリカン(PG)に、デルマタン硫酸(DS)が含まれず、全てコンドロイチン硫酸(CS)となる
- コラーゲン線維のassembly不全
- 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)に特徴付けられる特異な臨床症状・経過
- DS生合成経路において初めて発見された疾患=DS欠損症
- 異なる疾患として発見
 - Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome(ATCS) (*Dündar et al., 2009*)
 - EDS, Kosho Type(EDSKT) (*Kosho et al., 2010; Miyake et al., 2010*)
 - Musculocontractural EDS(MCEDS) (*Malfait et al., 2010*)

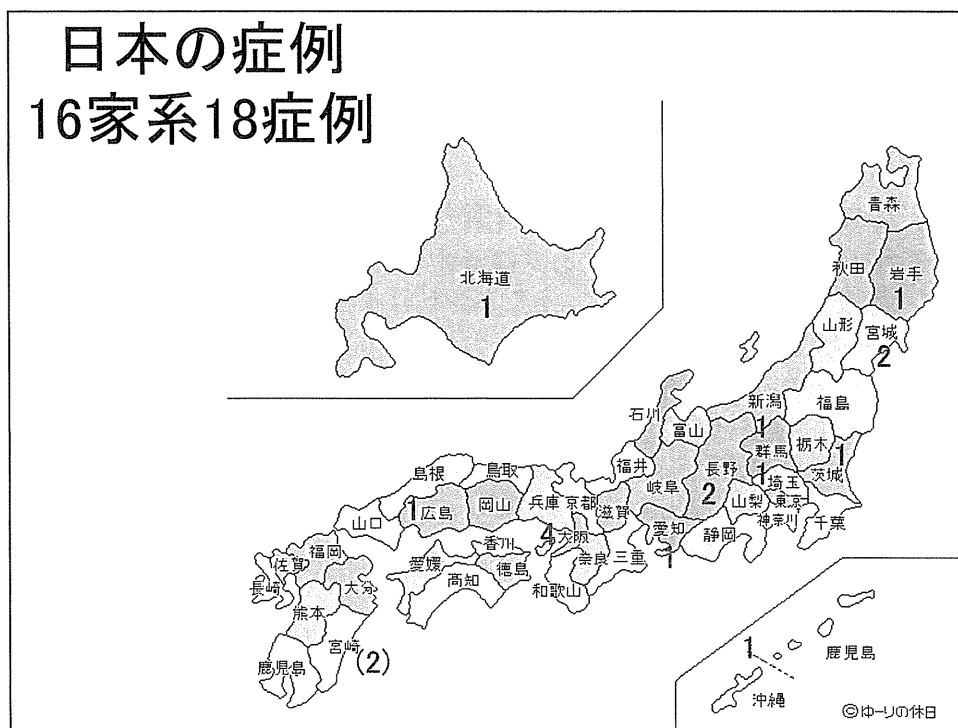
論文報告 (in press含む) : 17家系26症例

未発表 : 7家系8症例

合計 : 24家系34症例

- ATCS 4家系11症例 男8 女3 0日—6歳
- EDSKT 8家系8症例 男4 女4 2—32歳
- MCEDS 2家系3症例 男0 女3 12—22歳

- その後の報告例3家系4症例 女4 ?—20歳
- 未発表例 7家系8症例 男4 女4 12—34歳



本発表の目的・方法

- 目的
 - 本症候群患者に対するよりよい診療体制を構築するため、診断基準および健康管理指針を提案する
- 方法
 - 過去の報告、自験例においては診療記録を参照
 - 各系統の症状を整理
 - 診断基準(案)を作成
 - 健康管理指針(案)を作成

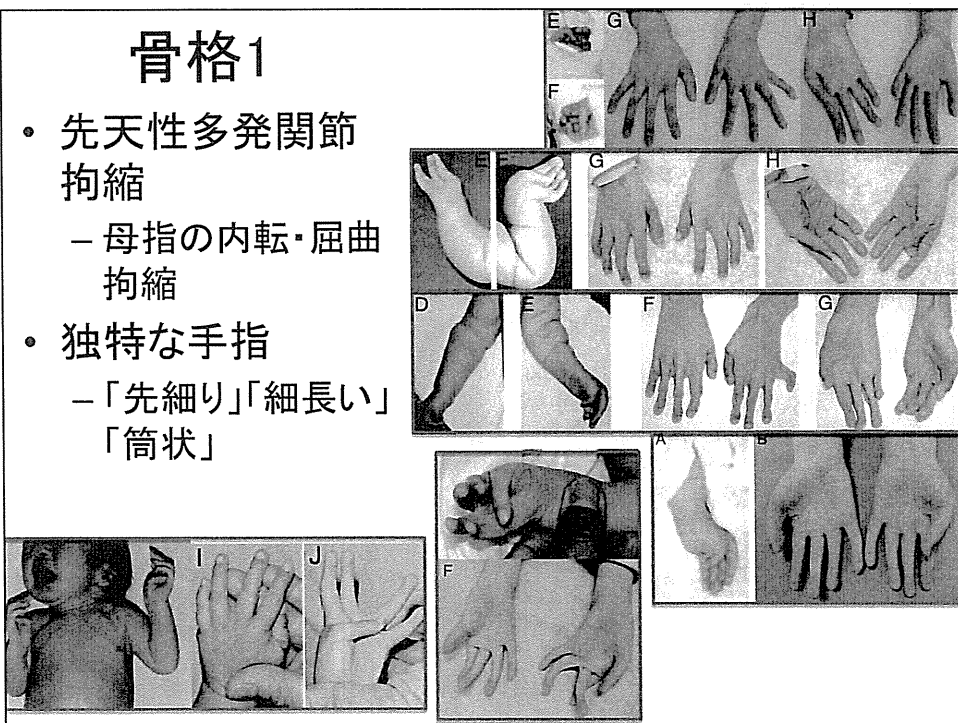
顔貌

- 出生時～乳児早期
 - 大きい大泉門
 - 眼間開離
 - 眼瞼裂小さく、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～
 - 下顎が突出した細長い顔
 - 左右非対称



骨格1

- 先天性多発関節拘縮
 - 母指の内転・屈曲拘縮
- 独特な手指
 - 「先細り」「細長い」「筒状」



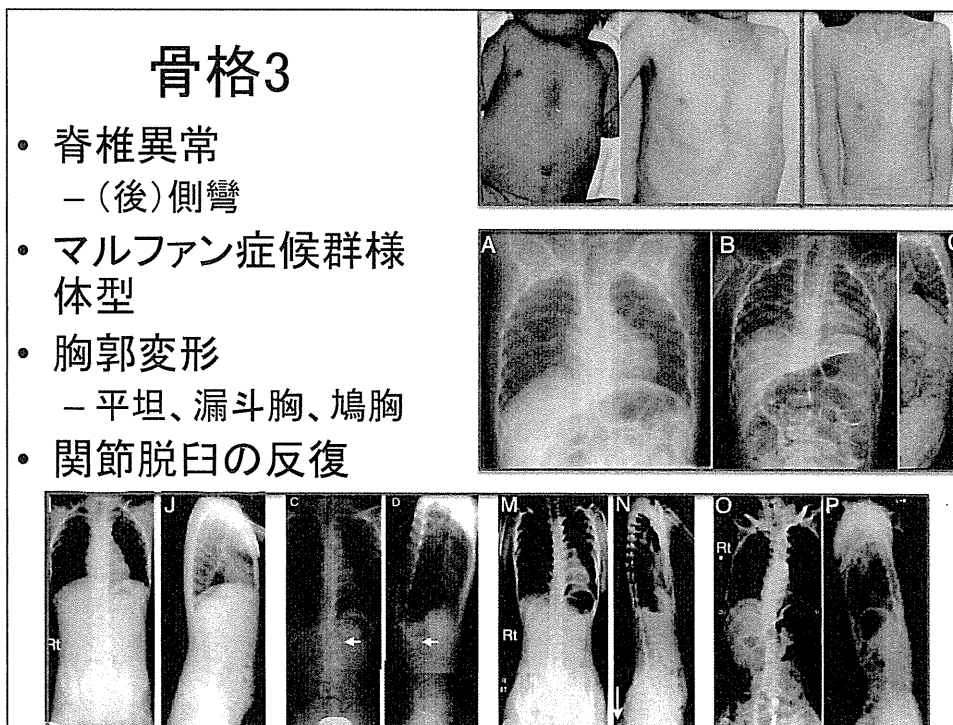
骨格2

- 先天性多発関節拘縮
 - 内反足
- 足部変形
 - 外反扁平足

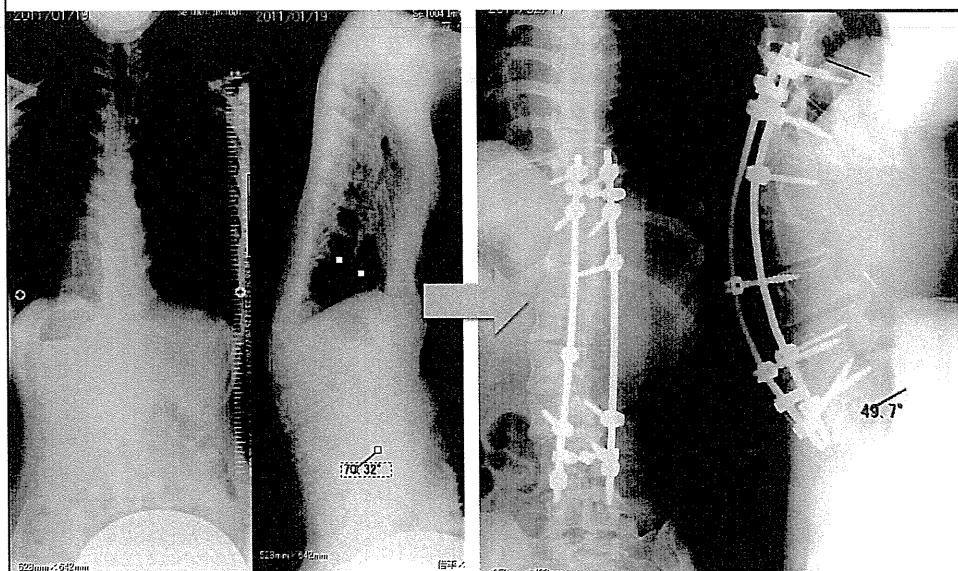


骨格3

- 脊椎異常
 - (後)側彎
- マルフアン症候群様体型
- 胸郭変形
 - 平坦、漏斗胸、鳩胸
- 関節脱臼の反復

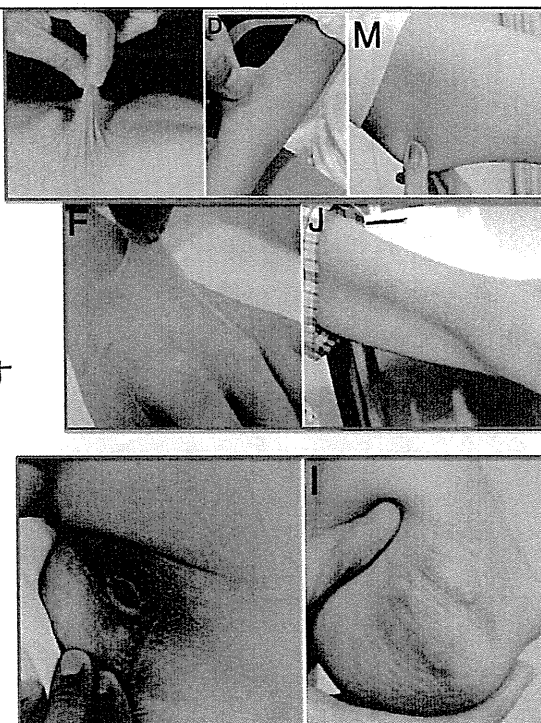


後側彎症進行、手術



皮膚

- 過伸展性～弛緩
- 内出血しやすい
- 脆弱(容易に裂ける)
- 萎縮性瘢痕
- 皮下感染～ろう孔
- 血圧測定などの圧迫に対する痛覚過敏



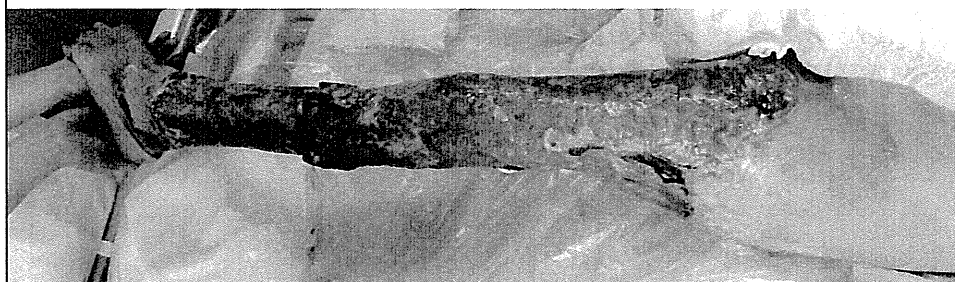
巨大皮下血腫

- 転倒、打撲など鈍的外傷で容易に
 - 輸血や外科的ドレナージを要することも
 - デスモプレッシン(DDAVP)点鼻療法が有効
 - 15分で疼痛緩和



下肢巨大皮下血腫後の広汎性皮膚壊死

- 18歳女性:
 - 交通外傷により左下肢全体に巨大皮下血腫
 - 広汎性皮膚壊死
 - 正常皮膚がほとんど欠損してしまった状態
 - 下肢切断、生命の危機



下肢巨大皮下血腫後の広汎性皮膚壊死

- 7か月の入院で軽快
 - 本人由来培養皮膚線維芽細胞を蒔いた人工真皮
 - 自家網状皮膚移植
 - 自家培養表皮シート移植



他の臓器症状

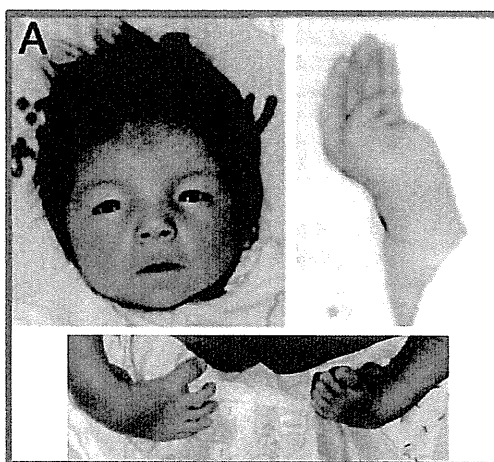
- 筋症状
 - ミオパチー
 - 筋緊張低下
 - 運動発達遅滞
- 呼吸器症状
 - (血)気胸
- 消化器症状
 - 便秘
 - 腹痛
 - 急性重症胃潰瘍
 - 十二指腸閉塞(軸捻転)
 - 共通腸管膜
 - 胃結腸ひだ欠損
 - 特発性小腸捻転
- 泌尿生殖器症状
 - 腎・膀胱結石
 - 水腎症
 - 拡張し、収縮しない膀胱(反復性尿路感染)
 - 水腎症(胃下降、尿道狭窄)
 - 停留精巢(性腺機能低下症)
 - 乳房発育不全

視聴覚症状

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

診断基準

- 新生児期、以下の症状により本症を疑い、*CHST14*遺伝子解析により確定
 - 顔貌上の特徴
 - 骨格症状
 - 内転母指
 - 内反足



健康管理指針1

- 診断時:スクリーニングとして、先天性心疾患、眼奇形、泌尿生殖器奇形、難聴の有無を評価
- 乳幼児期:
 - 内反足に対する整形外科的治療(装具、手術)
 - 運動発達遅滞に対する理学療法
 - 便秘に対して緩下剤投与、浣腸
 - 男児では停留精巣に対する固定術
- その後の定期検診:
 - 整形外科(足部変形、脊椎変形)、眼科(斜視、屈折異常、緑内障)、耳鼻科(滲出性中耳炎、難聴)、泌尿器科(排尿障害、膀胱拡張)、循環器科(弁の異常[MVPなどあれば、感染性心内膜炎の予防]、上行大動脈拡張)

健康管理指針2

- 外傷対策:
 - 安定した靴、車椅子の利用による転倒予防
 - 巨大皮下血腫の予防として、DDAVP点鼻療法(STIMATE™)を考慮
- 思春期以降:
 - 二次性徴の観察(女性では乳房発育不全、男性では性腺機能低下の可能性)
 - (血)気胸、憩室穿孔に対する治療
 - 皮膚の過敏性のため、採血時のゴム駆血、上腕での血圧測定が著しい苦痛を伴うので、配慮する(幅広いゴムや徒手的駆血、手首式血圧計)

謝辞

- 研究へご協力いただいた患者様、ご家族、検体をお送りいただいた先生方に深謝いたします。
- 以下の支援を受けて行われた。
 - 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」(代表者古庄知己)

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
渡邊淳, 島田隆	Ehlers-Danlos 症候群の基礎 特集「Weak connective tissue diseaseの肺病変」		日本胸部臨床	克誠堂出版	東京	2011	319-328
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	克誠堂出版	東京	2011	329-338
古庄知己	Ehlers-Danlos症候群	大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅	今日の小児治療指針15版	医学書院	東京	2011	186
関島良樹, 古庄知己	治療・予防法のない成人発症疾患：筋強直性ジストロフィー, エーラスダンロス症候群	福嶋義光	遺伝カウンセリングハンドブック	メディカルドゥ	大阪	2011	288-292
古庄知己	結合組織脆弱性疾患-Marfan症候群とEhlers-Danlos症候群		内分泌・糖尿病・代謝内科	科学評論社	東京	2012	210-220

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Omori H, <u>Hatamochi A</u> , 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	41(5)	733-736	2011
Shimizu K, Okamoto N, <u>Miyake N</u> , Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, <u>Fukushima Y</u> , <u>Matsumoto N</u> , <u>Kosho T</u>	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	155A(8)	1949-1958	2011
<u>Kosho T</u> , <u>Miyake N</u> , Mizumoto S, <u>Hatamochi A</u> , <u>Fukushima Y</u> , Yamada S, Sugahara K, <u>Matsumoto N</u>	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(12)	1507-1509	2011
Masuno M, <u>Watanabe A</u> , Banyar Than Naing, Shimada T, Fujimoto W, Ninomiya S, Ueda Y, Kadota K, Kotaka T, Kondo E, Yamanouchi Y, Ouchi K, Kuroki Y	Ehlers-Danlos Syndrome, Vascular Type: A Novel Missense Mutation in the <i>COL3A1</i> Gene	Congenital Anomalies	in press		
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, <u>箕持 淳</u>	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, <u>箕持 淳</u>	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

Ehlers-Danlos 症候群の基礎

渡邊 淳* 島田 隆*

Summary

Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) は、細胞外マトリックスを構成する分子であるコラーゲンやその修飾酵素の異常により、皮膚の過伸展・脆弱性、関節の可動性亢進、易出血性などの結合組織の脆弱性を来す遺伝性疾患である。現在、主たる症状の違いを病型の名称として再分類し、古典型、関節可動亢進型、血管型、後側彎型、多発性関節弛緩型、皮膚脆弱型の 6 つの病型からなっている。遺伝的異質性が強くそれぞれの病型は時に異なる疾患単位として対応した方がよいと考えられる。本稿では、細胞マトリックス・コラーゲンとともに原因に基づいた EDS の病型について概説する。

Key words

Ehlers-Danlos 症候群, 結合組織, コラーゲン, 6 病型 (古典型, 関節可動亢進型, 血管型, 後側彎型, 多発性関節弛緩型, 皮膚脆弱型) / Ehlers-Danlos syndrome, connective tissue, collagen, 6 types (classical, hypermobile, vascular, kyphoscoliotic, arthrochalasia, dermatoisparaxis)

はじめに

Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) とは

Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) は、結合組織の脆弱性を来す遺伝性疾患群である¹⁾²⁾。EDS は細胞外マトリックスを構成する分子であるコラーゲンやその修飾酵素の遺伝子異常により、「皮膚」の過伸展・脆弱性、「関節」の可動性亢進、「血管」の脆弱性、易出血性などを発症する。EDS では、症状を出現する部位、程度が個々でさまざま異なることから、従来から病型分類が行われてきた。近年、さまざまな研究の進歩により原因遺伝子が判明

した病型も見られ、それぞれの病型の差が明確になってきている。本稿では、EDS の基礎を理解するために、EDS の病型とともに、原因の基盤となるコラーゲンの特徴を踏まえた診断へのアプローチについて述べる。

EDS の病型分類

EDS は、症状の違いや程度により以前にはローマ数字により 11 種類 (I~XI) に分類されていた。この間、分子遺伝学の進歩により原因遺伝子が判明した病型やほかの疾患群での分類が望ましい病型が見られてきた。そ

Basis of Ehlers-Danlos Syndrome

Atsushi WATANABE*, Takashi SHIMADA*

* Division of Clinical Genetics, Nippon Medical School Hospital, Tokyo

* 日本医科大学付属病院遺伝診療科 (〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5)

表 1 Ehlers-Danlos 症候群の病型分類
a. 6 型

Villafranche (1997) 新分類	Berlin (1988) 旧分類	OMIM	遺伝形式	原因遺伝子
古典型	I 型	130000	AD	COL5A1, COL5A2
	II 型	130010		
関節可動亢進型	III 型	130020	AD	不明
血管型	IV 型	130050	AD	COL3A1
後側彎型	VI 型	225400	AR	PLOD1
多発性関節弛緩型	VIA 型, VII B 型	130060	AD	COL1A1, COL1A2
皮膚脆弱型	VIC 型	225410	AR	ADAMTS2
	V 型	305200	XR	
	VIII 型	130080	AD	
	X 型	225310	AR	
	XI 型	147900	AD	

b. 新しい病型

病 型	OMIM	遺伝形式	原因遺伝子
progeroid 早老型	130070	AR	XGPT1
spondylocheirodysplasia	612350		SLC39A13
cardio valvular 心臓弁膜型	225320	AR	COL1A2
periventricular nodular hypertonia	300537		FLNA
musculocontractural	601776		CHST14

の後, Beighton らは病型を整理し, 主たる症状の違いを病型の名称として再分類し, 古典型, 関節可動亢進型, 血管型, 後側彎型, 多発性関節弛緩型, 皮膚脆弱型の 6 つの病型からなる新分類を提唱した (表 1a)³⁾。ほとんどが, 古典型, 関節可動亢進型, 血管型とされている。本症候群の頻度は 5,000 人に 1 人と推定され, 人種の差はないと考えられている。

EDS におけるこれらの病型は原因遺伝子, 遺伝形式が異なることから, 遺伝的異質性が強く, それぞれの病型は時に異なる疾患単位として対応した方がよいと考えられる。以下に, EDS のそれぞれの病型の特徴について記

載する。

1 古典型 EDS⁴⁾

古典型 EDS (classical type) は皮膚過伸展, 脆弱性, 創傷治癒異常で特徴づけられる。古典型 EDS は, これまで I 型 EDS (gravis type, severe type, 重症型, MIM130000) と II 型 EDS (mitis type, mild type, 軽症型, MIM130010) の 2 つの亜型に分けられていたが, 程度は異なるが症状内容は同じであり, 現在「古典型」という 1 つの臨床病型として認識されている。

皮膚は過伸展 (hyperextensibility) と脆弱性が特徴的である。過伸展は, 平滑, ビロード

状の感触に例えられ柔らかく、簡単につかむとよく伸びるが離すと直ちに元に戻る。また、皮膚脆弱性も強く、特に圧がかかりやすい部位（膝、肘）やけがをしやすい部位（脛、額、おとがい）では容易に軽度の外傷で皮下出血、皮膚裂傷を反復しやすい。創傷の自然離開や、手術時の縫合不全を来し再発または切開ヘルニアとなることがある。組織においても伸展亢進や脆弱性の出現（すなわち、食道裂孔ヘルニア、小児期の肛門脱、頸管不全、膀胱憩室）が見られることがある。妊婦が罹患している場合、時に胎児膜の早期断裂により反復性早産を来す。さらに、創傷治癒は遅れ、1次創傷治癒後の細かいしわの集まったシガレットペーパー様といわれる特徴的な癢痕（萎縮性癢痕）を形成しやすい。肘や膝のような圧迫部位では、癢痕は塊状となり、モルスクム様偽腫瘍（molluscoid pseudotumor）といわれる。前腕やむこうずねの皮下組織では、罹患者の約1/3に小さく、固い小結節状で可動性がある石灰化した球状塊（spheroid）が触知し、多発性で固い米のように感じられる。癢痕形成部位が多くなるため、虐待と誤解されることもある。時に裂傷の縫合が困難なことがあり、また縫合後離開することがあり、縫合時には慎重な対応が必要である。関節では、可動亢進により、捻挫、脱臼/亜脱臼扁平足を呈することがある。ほかに僧帽弁逸脱の合併も多い。易疲労性の傾向がある。古典型EDSでは、皮膚弛緩症（cutis laxa）と鑑別を要する。

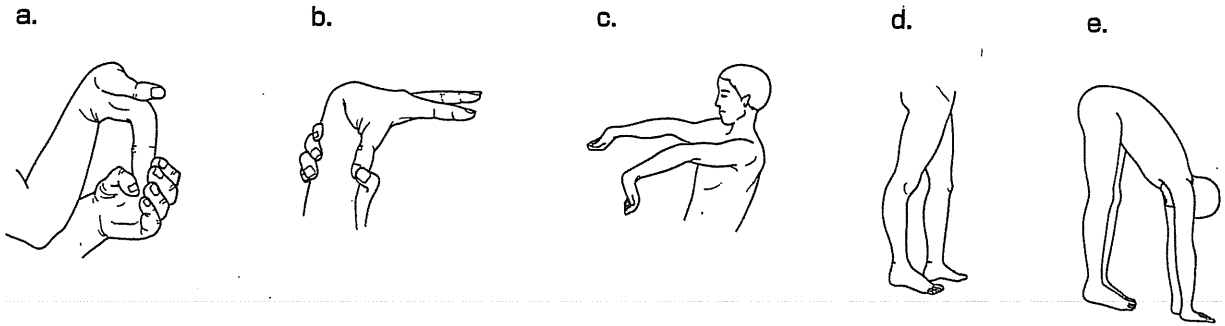
本病型は常染色体優性遺伝病である。V型コラーゲンを構成する2つの遺伝子（COL5A1 遺伝子：66 エクソン、COL5A2 遺伝子：52 エクソン）の遺伝子変異を古典型

EDS 罹患者の半数に認めるといわれている。この遺伝子の翻訳部位が多くのエクソンで構成されること、また変異部位が幅広く見られていることからとても複雑である。変異部位や形式による重症度は明らかではない。

2 関節可動亢進型 EDS⁴⁾

関節可動亢進型 EDS（hypermobility type, 旧Ⅲ型）は、関節可動亢進と痛みが主たる徴候である。欧州では特に hypermobility syndrome（過剰運動症候群）といわれる病態があるが、関節可動亢進型 EDS と鑑別が難しく現在は同一疾患とされている⁵⁾。

複数の関節可動性の亢進により反復性に亜脱臼や脱臼がよく見られ、退行性の関節疾患に進行することがある。関節可動性亢進は Beighton による判定基準（図1）に基づく。関節弛緩に対する外科的な関節安定は効果が得られないか、一時的な改善に終わることが多い。関節や四肢の慢性的な痛みを訴えやすい。急性の脱臼や進行性の骨関節炎由来とは異なる慢性的な疼痛が時に身体的、精神的苦痛となり得る。関節痛に対しては、抗炎症薬により軽減することがあるが、コントロールが難しい場合がある。また、歯周病や顎関節機能不全症候群（Temporomandibular dysfunction, TMJ syndrome）を伴うことがある。皮膚はしばしば柔らかく、あるいはビロード状の感触をもつが、過伸展は正常あるいは軽度である。易出血性はよく見られるが、皮膚裂傷や癢痕形成はまれである。（萎縮性）癢痕はなく、あれば古典型 EDS を特徴づける。ほかに、起立時でのふらつきや疲労感などの起立性調節障害（orthostatic dysregulation；OD）様症状である神経調節性低血圧症または体位性



関節/所見	陰性	片側	両側
a 手関節の過伸展により手指と前腕が平行になる	0	1	2
b 拇指の過屈曲による前腕との接触	0	1	2
c 肘関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
d 膝関節の 10 度以上の過伸展	0	1	2
e 膝伸展位で脊柱を前屈させ手掌が床につく	0	1	

※5/9 以上あると関節可動性 (hypermobility) があると判断する。

図 1 Beighton による関節可動性亢進：判定基準

起立性頻脈を来すことが多く、head-up tilt 試験が有用である。腸機能障害（機能性胃炎、過敏性腸症候群）を伴うことも多い。

関節可動亢進型 EDS は常染色体優性遺伝形式をとるが、多くは現在のところ原因遺伝子は不明であり、座位も明らかにされていない。欧米では一部に、tenascin X 遺伝子 TNXB のハプロ不全と TNXB, のミスセンス変異をヘテロで有する場合は知られている。

3 血管型 EDS⁴⁾

血管型 EDS (vasucular type) は、IV型 EDS としても知られ、EDS のなかで最も重症で予後不良である。III型コラーゲンに富む動脈や中空臓器（消化管、妊娠中の子宮）が突然破裂し、時に突然死を来すことがある。動脈破裂の好発部位は半数が胸部と腹部であり、頭頸部、四肢でも見られる。これらの合併症は小児期にはまれであり、20 歳までに 1/4 の患

者が、40 歳までに 80%の患者が何らかの合併症を経験する。血管型 EDS では血管や組織が脆弱なため血管造影や外科的手技に慎重な対応が必要となり、緊急時の対応体制が求められる。血管症状の発症前に (10 歳代での) 気胸の合併も多く見られる。皮膚の過伸展は軽度であり、皮膚の皮下脂肪に乏しく薄いため血管が透けて見える。特に妊婦では動脈破裂、子宮破裂に注意した妊娠管理が必要である。

血管型はIII型コラーゲン遺伝子 (COL3A1) の片方に変異を来し⁶⁾、III型コラーゲンの質的ないしは量的異常を来す常染色体優性遺伝病である。

血管型 EDS は、多発性大動脈瘤を来す (遺伝性) 疾患、すなわちマルファン (Marfan) 症候群、Loeys-Dietz 症候群、Arterial Tortuosity 症候群などが鑑別疾患となる。血管型 EDS とマルファン症候群とは身体所見で鑑

別し得る。典型的なマルファン症候群患者は *FBNI* 遺伝子変異が原因であり，クモ肢やクモ状指，水晶体脱臼，大動脈瘤または解離がある。Loeys-Dietz 症候群は常染色体優性遺伝性疾患で，*TGF β* 受容体をコードする *TGFB1* および *TGFB2* 遺伝子の変異が原因である⁷⁾。臨床像は個人差が大きく，生後1年以内の動脈瘤とその破裂，頭蓋顔面奇形，マルファン症候群様の身体所見，家族性大動脈瘤などを呈する。患者の一部では血管型 EDS に類似した臨床症状を認めている。

4 後側彎型 EDS

後側彎型 EDS (kyphoscoliosis type) は，VI 型 EDS といわれ後側彎，全身の関節可動性亢進，筋緊張低下で特徴づけられる結合組織疾患である。新生児期から低筋緊張，フロッピーインファントであり，側彎を認め進行性である。古典型と同様皮膚の過伸展，全身の関節可動性亢進を認める。眼球強膜が脆弱であり，軽微の外傷で眼球破裂を起こす。知能は正常で，平均寿命も変わらないが，罹患者は中動脈の破裂や側彎が強い場合呼吸機能障害を合併する。新生児型マルファン症候群との鑑別を要する。

後側彎型 EDS は常染色体劣性遺伝形式をとり，多くはコラーゲンのリジン残基をヒドロキシリジン残基に水酸化する修飾酵素である 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1 [*PLOD1* : リジルヒドロキシラーゼ 1 (リジン水酸化酵素)] の酵素活性の欠損 (旧分類 VIA) による場合と酵素活性正常の場合 (旧分類 VIB) がある。リジルヒドロキシラーゼの欠損がある場合は，ヒドロキシリジン含量が低下するため，HPLC で測定した尿中のヒドロキシピリ

ジノリン (deoxyypyridinoline) とピリジノリン (pyridinoline) との比が上昇することで診断可能である。本検査はとても感度がよく特異性が高い検査である。皮膚線維芽細胞でのリジルヒドロキシラーゼ酵素活性の測定やリジルヒドロキシラーゼの遺伝子である *PLOD1* の分子遺伝学的検査も有用である。

5 多発性関節弛緩型 EDS

多発性関節弛緩型 EDS (arthrochalasia type, 旧分類 EDS VII A・B) は，多発性関節弛緩，特に両側の先天性股関節脱臼が必発である。皮膚の症状は強くない。重症度は軽症から重症までさまざまである。Larsen 症候群 (OMIM 150250, 245600) が鑑別診断となる。

多発性関節弛緩型は常染色体優性遺伝形式をとり，I 型コラーゲン (*COL1A1* あるいは *COL1A2*) エクソン 6 のスプライシング異常を来す遺伝子異常により，合成された I 型プロコラーゲンは I 型プロコラーゲン N-ペプチダーゼが作用できず，I 型コラーゲンの $\alpha 1$ 鎖 (EDS VIIA) あるいは $\alpha 2$ 鎖 (EDS VIB) が成熟できない。

6 皮膚脆弱型 EDS

皮膚脆弱型 EDS (dermatosparaxis type, 旧分類 EDS type VII C) は，皮膚過伸展は強く，出血しやすい。一方，創傷治癒に問題なく，癒痕形成はない。ほかの徴候として泉門の閉鎖が遅れたり，特徴的顔貌，眼瞼浮腫，青色強膜，臍ヘルニア，短指や低身長が見られる。

皮膚脆弱型は I 型プロコラーゲン N-ペプチダーゼ (*ADAMTS2*) 自体の遺伝子異常による常染色体劣性遺伝病である。