

表 2 主たるコラーゲン

Type	主な分布	遺伝子	分子構造	疾患
I	皮膚, 骨, 腱, 角膜 最も多いコラーゲンのタイプ	COL1A1, COL1A2	$[\alpha 1 (I)]_2\alpha 2 (I)$	骨形成不全症
II	軟骨, 硝子体	COL2A1	$[\alpha 1 (II)]_3$	II, XI型 Collagenopathy,
III	血管壁, 腸管, 子宮などの 伸展性結合組織, 肺	COL3A1	$[\alpha 1 (III)]_3$	血管型 EDS
IV	基底膜	COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6	$[\alpha 1 (IV)]_2\alpha 2 (IV)$	Alport 症候群
V	I型コラーゲンを含む組織	COL5A1, COL5A2, COL5A3	$[\alpha 1 (V)]_2\alpha 2 (I)$	古典型 EDS
VII	表皮基底膜のアンカー組織	COL7A1	$[\alpha 1 (VII)]_3$	栄養障害型表皮水疱症

## 7 その他の EDS

近年, 本 6 病型に分類できない Ehlers-Danlos 症候群も報告され, 近年原因遺伝子が判明してきている疾患群がある (表 1b)。

## コラーゲン

結合組織・細胞外マトリックスを構成する重要な分子

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発症する。ここで, 主たる原因となるコラーゲンについて考えてみたい。

細胞外マトリックスを構成するコラーゲンは, 骨, 軟骨, 靭帯, 腱, 臓器, 皮膚, 血管, 歯などほとんどの組織に存在する, 結合組織の主要な要素となる線維状の蛋白質で全蛋白質の約 30% を占めている。簡単にいえば, 骨はコラーゲンにカルシウムが沈着したもの, 軟骨はコラーゲンの骨格にプロテオグリカンが加わって大量の水を保持したものと例えられる。

## 1 コラーゲンにはさまざまな種類がある

ヒトのコラーゲン蛋白質には 30 種類以上あることが報告されている (表 2)。それぞれのコラーゲンは, I 型, II 型のようにローマ数字を使って区別される。例えば, 真皮, 靭帯, 腱, 骨などでは I 型コラーゲンが, 関節軟骨では II 型コラーゲンが主成分である。また, すべての上皮組織の裏打ち構造である基底膜には IV 型コラーゲンが主に含まれている。体内で最も豊富に存在しているのは I 型コラーゲンである。これらのコラーゲン蛋白質は, すべてがコラーゲン細線維を形成するタイプとは限らず, 「線維性コラーゲン」と線維を形成しない「非線維性コラーゲン」にわけられる。

## 2 特徴ある分子であるコラーゲン

コラーゲン分子は  $\alpha$  鎖と呼ばれるおよそ 1,000 個のアミノ酸残基からなるポリペプチド鎖 3 本が特有の右巻きらせん (三重鎖ヘリックス構造) を構成している蛋白質である。

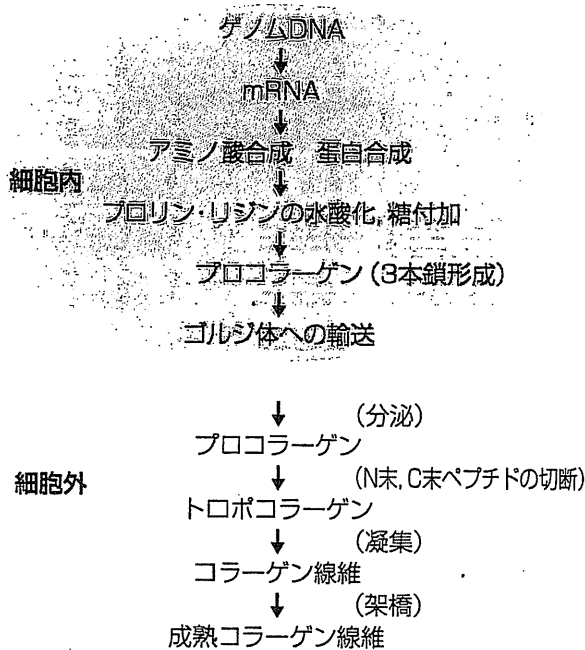


図 2 成熟コラーゲンの合成過程

らせん部分のペプチド鎖を構成するアミノ酸は、 $[-(\text{グリシン})-(\text{アミノ酸 X})-(\text{アミノ酸 Y})-]_n$  と、グリシンが3アミノ酸残基ごとに繰り返す1次構造を有する。したがって、グリシンは全アミノ酸の1/3すなわち1,000残基あたりおよそ330残基存在する。この配列は、コラーゲン様配列と呼ばれ、コラーゲン蛋白質の特徴である。アミノ酸X、Yは任意のアミノ酸であるが、(アミノ酸X)としてプロリン、(アミノ酸Y)として、ヒドロキシプロリン(プロリンが酵素によって修飾されたもの)が多く存在し、1,000残基あたりおよそ100残基ずつ存在する。

コラーゲンの合成はほかの分泌蛋白質と同様であるが、機能する成熟コラーゲンに向けてポリペプチド翻訳後の修飾のステップが多い(図2)のが特徴である。まず、コラーゲンのポリペプチド鎖は細胞内リボソームで分子量約100kDのプロ $\alpha$ 鎖として合成される。次に、プロリンがヒドロキシル(水酸)

化と糖付加を受ける。多くの型のコラーゲンでは、このペプチド鎖が3本集まり、C末端から縄をなうようにお互いに巻きついて、らせん構造を形成する。この3本鎖はプロコラーゲンとしてゴルジ体を通して細胞外へ分泌される。その後、細胞外でプロコラーゲンペプチダーゼによってN、C末端のアミノ酸が切断されてトロポコラーゲンとなり、凝集して線維を作る。さらにコラーゲンの分子内および分子間で補強(架橋といわれる)が行われ、成熟コラーゲン線維となる。

コラーゲン遺伝子も特徴ある構造となっている。多くは100塩基対以下となるエクソンが50を超えている。らせん部位の各エクソンは、Gly-X-Yのトリペプチド(9塩基対に相当)が6ないし12回繰り返す54塩基対あるいは108塩基対となるin-frameの構造をとることが多い。

### ③ コラーゲンの異常と疾患

コラーゲンの異常により起こる疾患は、コラーゲンの発現と一致する部位に症状が出現している。I型コラーゲン遺伝子の異常は骨病変(骨形成不全症)、II型コラーゲン遺伝子の異常は軟骨病変、III型コラーゲンの異常は血管、管腔臓器、肺に病変を来す血管型EDSである。

EDSは、古典型、血管型のようにコラーゲン自身に、後側彎型、多発性関節弛緩型、皮膚脆弱型のようにコラーゲンの修飾酵素にと病型によりコラーゲンに関連する異なる遺伝子に異常を来して発症する。

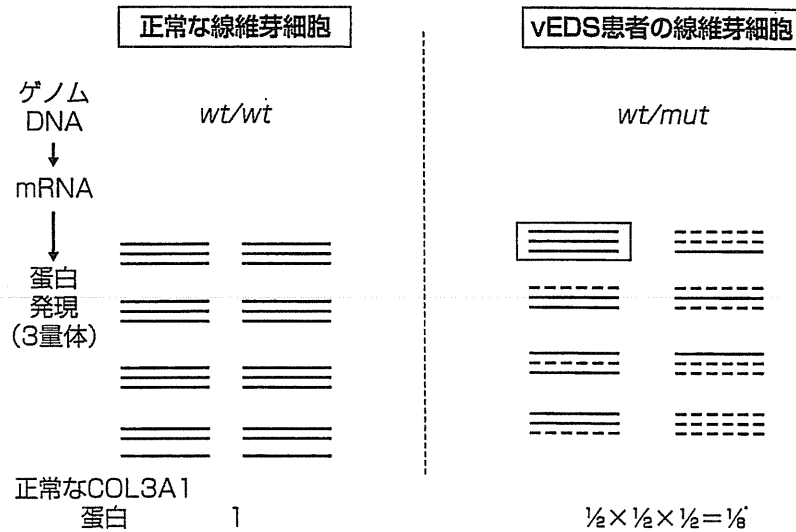


図 3 血管型 EDS の分子メカニズム

## EDS の発症メカニズム

血管型 EDS を例にして (図 3)

EDS の発症メカニズムとして、血管型 EDS を例にとる。血管型 EDS は常染色体優性遺伝形式であるが、半数の罹患者は家族歴のない孤発例であり新たに生じた突然変異で発症すると考えられている。血管型 EDS はⅢ型コラーゲン (COL3A1) を責任遺伝子とし常染色体優性遺伝形式をとるため、COL3A1 遺伝子変異をヘテロに有することで発症する。

COL3A1 遺伝子は動脈、腸管などの管腔臓器、肺に発現するため、症状としては遺伝子の発現している体中の結合組織 (内臓を支えている組織、血管や腸管など) が脆 (もろ) くなる。一度、血管・管腔臓器の過伸展が起き、大血管 (大動脈瘤)、消化管、子宮の破裂、気胸を突然起こすことになり、時に突然死を来す。

Ⅲ型コラーゲン線維は  $\alpha 1$  鎖 (COL3A1) 3 本でらせん構造をなし、COL3A1 は 52 エク

ソンからなる大きな遺伝子である。本症における COL3A1 遺伝子変異は今までに 100 例以上報告され部位はさまざまであり、変異の割合の高いいわゆる hot-spot はないとされている。変異部位と本症の重症度との相関性は不明瞭である。コラーゲンの遺伝子変異は、らせん部分の 3 アミノ酸ごとに繰り返し存在するグリシンがほかのアミノ酸への置換を起こす点変異 (ミスセンス変異)、スプライシング異常が主である。らせん部分のグリシンは内側に存在するが、これがほかのアミノ酸に置換することで側鎖が大きくなりらせん構造の形成が阻害される。3 本鎖のうち、1 本でも異常蛋白が存在すると、らせん構造が阻害されるため、1/8 しか正常 3 本鎖となる成熟コラーゲンができない。

COL3A1 変異において、ナンセンス変異や、フレームシフト変異はほかのコラーゲンに比べ報告がとても少ない (表 3)。これらの変異はグリシン変異やスプライシング異常と異なり、変異 mRNA が壊される nonsense-mediated mRNA decay (NMD) となり、異常蛋白

表 3 コラーゲンの遺伝子異常で発症する疾患と遺伝子異常タイプ

コラーゲン遺伝子	疾患名	遺伝子型			計
		エクソン		イントロン	
		ミスセンス変異	ナンセンス変異	スプライス部位変異	
COL5A1	古典型 EDS	27.2 (6)	22.7 (5)	50 (11)	(22)
COL3A1	血管型 EDS	72.8 (107)	0.6 (1)*	26.5 (39)	(147)
COL2A1	Stickler 症候群	64.1 (82)	14.0 (18)	21.9 (28)	(128)
COL1A1	骨形成不全症	69.5 (141)	6.9 (14)	23.6 (48)	(203)
COL1A2		75.5 (105)	0.7 (1)	23.7 (33)	(139)
COL7A1	後天性表皮水疱症	56.7 (123)	19.8 (43)	24.0 (52)	(217)

表 4 EDS 各病型の診断における基準となる所見

病型	臨床症状	超微構造	コラーゲン蛋白解析	遺伝子解析	尿解析
古典型 (I/II)	++	++	(+)	+/-	-
関節型 (III)	+	-	-	-	-
血管型 (IV)	++	(+)	+	++	-
後側彎型 (VIA)	+++	-	++	++	+++
VIIA	+++	++	+	++	-
VIIIB	++	+	+++	++	-
VIIIC	+++	+++	+++	++	-

[Mayer K, Kennerknecht I, Steinmann B. Clinical utility gene card for : Ehlers-Danlos syndrome types I - VII. Eur J Hum Genet 2010 (in press)より改変引用]

質ができないため、正常の蛋白質が半分となる (haploinsufficiency) となる。従来 COL3A1 遺伝子解析は皮膚線維芽細胞の RNA 由来によるため、これらの変異を同定できなかったと考えられる。COL3A1 遺伝子解析の新たな手法が待たれるところである。

## EDS の診断<sup>8)</sup> (表 4)

臨床症状と家族歴や類似疾患との鑑別からどの病型の Ehlers-Danlos 症候群であるかを絞り込むことが重要である。病型により、病理、蛋白解析、尿解析が確定診断に有用な場合がある。原因遺伝子が判明している場合、確定診断のために遺伝子変異解析も可能であ

る。関節可動性亢進型 EDS の診断は臨床的評価と家族歴に基づいている。常染色体優性遺伝形式を来す病型は家族歴からも遺伝形式を判定でき、家系図の作成は有用である。

## おわりに

EDS は、古典型以外は臨床医にも知られていないことが多く、時にある 1 病型や症状が代表的に印象づけられて、患者のそれぞれの多岐にわたる本来の症状・状況に合わずに対応されることが少なくない。本症候群ならびに病型の周知により、診断効率が上昇し、頻度が上がることが予測されている。近年の分子遺伝学研究的の進歩で、新たな疾患関連遺伝

子が同定されている。今後、EDS は、病型内の遺伝子変異部位と臨床症状の違い、病型間での原因遺伝子ごとの症状の違いや治療効果の違いなどの知見が集積され、それぞれの病型が整理されることで、EDS の新たな分類が構築されることが望まれる。

文献.....

- 1) Wenstrup RJ, Hoehstetter LB. Ehlers-Danlos syndromes. In : Cassidy SB, Allanson JE, editors. Management of genetic syndromes, 2nd ed. Hoboken : JohnWiley & Sons, 2005 : 211-23.
- 2) Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndromes. In : Royce PM, Steinmann B, editors. Connective tissue and its heritable disorders molecular, genetic, and medical aspects, 2nd ed. New York : Wiley-Liss, 2002 : 431-524.
- 3) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndrome : revised nosology, Vil-

lefranche, 1997. Am J Med Genet 1998 ; 77 : 31-7.

- 4) Gene Reviews 日本語版 (<http://grj.umin.jp/>). エーラス-ダンロス症候群, 古典型. 関節可動亢進型エーラスダンロス症候群. エーラス-ダンロス症候群, 血管型.
- 5) Tinkle BT, Bird HA, Grahame R, et al. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a. k. a. hypermobility syndrome). Am J Med Genet A 2009 ; 149A : 2368-70.
- 6) Watanabe A, Kosho T, Wada T et al. Genetic aspects of the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (vEDS, EDSIV) in Japan. Circ J 2007 ; 71 : 261-5.
- 7) Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. N Engl J Med 2006 ; 355 : 788-98.
- 8) Mayer K, Kennerknecht I, Steinmann B. Clinical utility gene card for : Ehlers-Danlos syndrome types I - VII. Eur J Hum Genet 2010 (in press).

# Ehlers-Danlos 症候群の臨床・疫学

古庄知己\*

## Summary

Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) は、皮膚の過伸展性、関節弛緩など結合組織の脆弱性をもつ先天性疾患の総称であり、全体としての頻度は 1/5,000 人程度と推定されている。本稿では、頻度の高い古典型、関節型、血管型について疫学、臨床像、診療のポイントを概説する。かかわる医療者および患者・家族が病型によって異なる疾患の特徴に関する情報を共有し、合併症の早期発見・早期治療を行うことが重要である。

**Key words** Ehlers-Danlos 症候群, 結合組織脆弱性, 古典型, 関節型, 血管型 / Ehlers-Danlos syndrome : EDS, connective tissue fragility, classical type, hypermobility type, vascular type

## Ehlers-Danlos 症候群の病型分類と疫学

Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) は、皮膚の過伸展性、関節弛緩など結合組織の脆弱性をもつ先天性疾患の総称であり、全体としての頻度は 1/5,000 人程度と推定されている。1997 年、Villefranche で開催された専門家による命名会議において、古典型 (classical type)、関節型 (hypermobility type)、血管型 (vascular type)、後側彎型 (kyphoscoliosis type)、多発関節弛緩型 (arthrochalasia type)、皮膚脆弱型 (dermatosparaxis type) の 6 病型に分類された。各病型の頻度、遺伝形式、原

因遺伝子、および診断法を表 1 に示す。いずれも、コラーゲン分子そのもの、または修飾酵素の遺伝子変異により生じる<sup>1)2)</sup>。本稿では、診療上重要と思われる古典型、関節型、血管型の臨床的特徴とマネジメントのあり方につき概説する。各病型の疾患概念、診断基準については、前稿を参照されたい。

## 古典型 EDS の臨床

古典型 EDS は、V 型コラーゲン遺伝子 (*COL5A1*, *COL5A2*) 変異に基づき、さまざまな程度の皮膚過伸展性および関節弛緩を呈する代表的な EDS の病型であり、頻度は 1/

Clinical and Epidemiological Characteristics of Ehlers-Danlos Syndrome

Tomoki KOSHO\*

\* Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto

\* 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 (〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1)



表 1 Ehlers-Danlos 症候群の分類

	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 6 のスキップ, ADAMTS-2: プロコラーゲン I N-プロテイナーゼ

(Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Genet 1998; 77: 31-27. 古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群, Marfan 症候群. 小児内科 41 増刊号「小児疾患診療のための病態生理 2」. 東京: 東京医学社, 2009: 973-80 より引用)

20,000 人とされ, 臨床症状から診断される<sup>3)</sup>。

## 1 皮膚症状

皮膚の過伸展性は顕著であり, 引っ張ると容易に伸展する (図 1a) が, 離すとすぐに戻るのが特徴である。その感触はスムーズで, ビロード様と称される。軽微な外力によって容易に裂け (真皮が裂けやすい), これは肘や膝など圧力のかかりやすい部位, 下腿前部, 前頭部, 下顎など外傷を来しやすい部位に起こりやすい。また, 縫合部位は離れやすい。創傷治癒が遅れ, 瘢痕が薄く引き伸ばされた形となる (萎縮性瘢痕; シガレットペーパー様と称される, 図 1b)。裂傷の予防対策としては, 小児では, 皮膚裂傷を予防するために, 前頭部, 膝, 脛部を保護する。縫合に際して

は, 張力をかけない, できれば 2 層で縫合するなど, 十分注意を払う。さらに, 瘢痕を広げないように, 抜糸までの期間を通常の 2 倍程度に延ばす, テープで補強するなどの工夫をする<sup>3)</sup>。

## 2 組織脆弱性

鼠径ヘルニア, 臍ヘルニア, 裂孔ヘルニア, 切開部のヘルニアなどを呈しやすい。また, 幼少期は直腸脱を伴うことがある<sup>3)</sup>。

## 3 筋骨格症状

全身関節の過動性が顕著であり, 肩, 膝蓋骨, 指, 股, 橈骨, 鎖骨などが容易に脱臼するが, 自然整復または自力で整復できることが多い。診断時, 関節過動性を Beighton の基

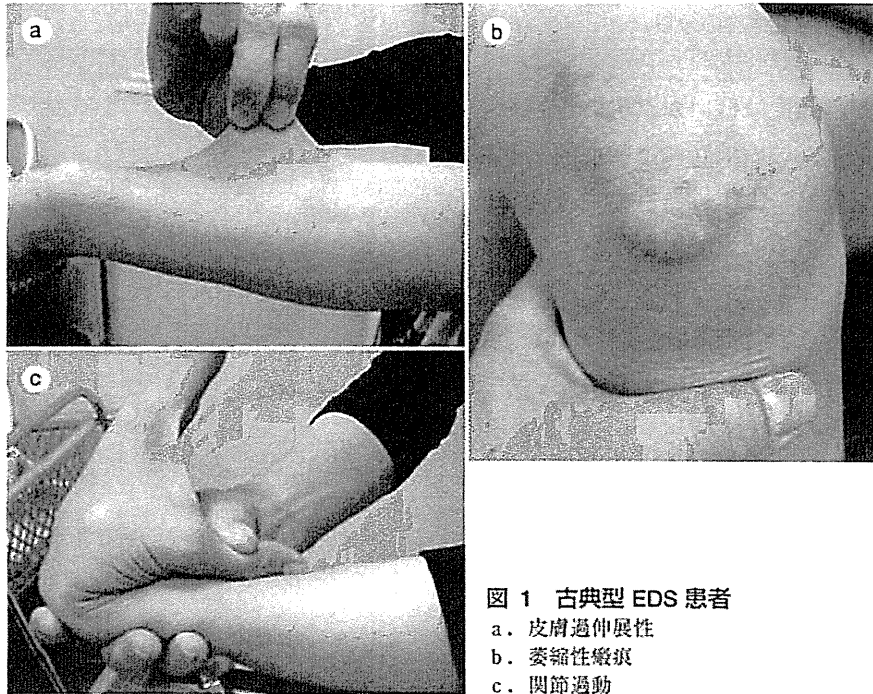


図 1 古典型 EDS 患者

- a. 皮膚過伸展性
- b. 萎縮性瘻痕
- c. 関節過動

準により評価する。①小指の他動的背屈 $>90^\circ$  (片側 1 点), ②母指が他動的に前腕につく (片側 1 点) (図 1c), ③肘の過伸展 $>10^\circ$  (片側 1 点), ④膝の過伸展 $>10^\circ$  (片側 1 点), ⑤前屈で手掌が床につく (1 点) (計 9 点中 5 点以上で関節過動性ありと判断)。予防対策として, 関節に負荷をかけるスポーツ (接触運動, サッカー, 格闘技, 走ること) は控えることが推奨されている<sup>3)</sup>。

慢性関節痛や四肢痛を呈することもある。抗炎症薬が有効である例もあるが, 長期化し心理的支援を要する場合もある。易出血性を考慮し, アセチルサリチル酸は使用しない。その他, 関節の不安定性, 先天性内反足や扁平足などの足部変形, 側頭骨・下顎関節異常, 関節液貯留, 変形性関節症などを呈する<sup>3)</sup>。

乳幼児期, 筋緊張低下により運動発達が遅れることがあり, これに対して理学療法を考

慮する。その後も, 水泳などの体重をかけない運動により, 筋肉の発達や協調性を促すことが有用とされている。成人例では, 易疲労性や筋痙攣の頻度が高い<sup>3)</sup>。

筋緊張低下や関節痛を伴う関節過動性を呈する成人例においては, 体調に合った生活スタイル, 職業の選択が必要となる。その過程で自身の身体的状態を受け入れ向き合うための心理的支援が必要となる場合もある<sup>3)</sup>。

#### 4 易出血性

頻度は高く, 特別な外傷もなく皮下出血を生じることが多い。しばしば同じ箇所が生じ (肘, 膝など), 皮膚色調の変化 (茶色) を呈する。凝固系は正常でも, 歯ブラシ後の出血が止まりにくいなど出血傾向が見られる。ビタミン C 投与 (成人量で 2 g/日) で易出血性が軽減される場合がある<sup>3)</sup>。



## 5 心臓血管症状

僧帽弁逸脱、頻度は低いが三尖弁逸脱を生じることがあり、この場合には観血的処置に際した抗菌薬投与による細菌性心内膜炎の予防対策が必要である。大動脈根部拡張を呈する場合がある (33%) ため、診断時に心エコーによる評価を行う。拡張が認められれば、フォローし、 $\beta$ 遮断薬投与などによる治療を考慮する<sup>3)4)</sup>。

## 6 妊娠

胎児が罹患している場合、前期破水、早産の頻度が増す、筋緊張低下のため骨盤位になり、これにより出生時に肩や股関節の脱臼を生じることがある。罹患妊婦は、会陰裂傷、会陰切開時の創伸展、分娩後の子宮・膀胱脱を生じ得る。以上から、妊娠中 (特に後期～産褥期) は慎重な産科管理が必要である<sup>3)</sup>。

## 関節型 EDS の臨床

関節型 EDS は、関節過動性を主症状とし、一般に最も軽症の EDS 病型と認識されているが、筋骨格系や疼痛など深刻な合併症を呈することもある。頻度は 1/5,000～20,000 とされる。少数例にテネシン X 遺伝子 (TNXB) の変異が見出されているが、大多数の例では原因不明であり、臨床症状により診断される<sup>5)</sup>。Beighton の基準で 4/9 以上の関節過動および 4 つ以上の関節の 3 カ月以上の疼痛を特徴とする hypermobility syndrome という疾患があるが、現在は関節型 EDS と同一疾患と位置づけられることが多い<sup>6)</sup>。

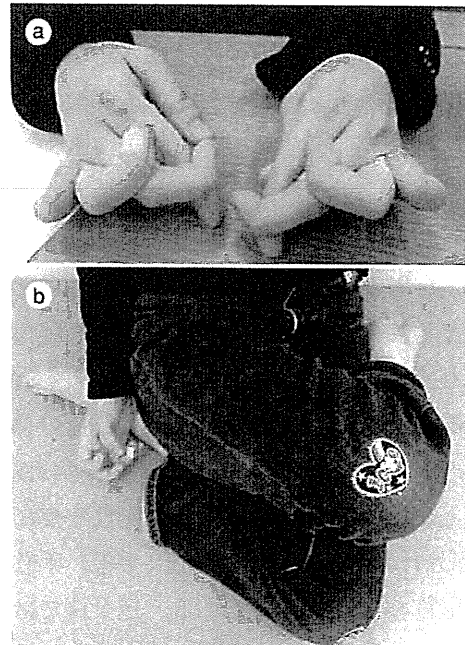


図 2 関節型 EDS 患者  
指関節 (a) および股・脚関節 (b) の過動を示す。

## 1 皮膚の特徴

しばしば柔らかくベルベット様であり、軽度の過伸展性を有することがある。しかし、通常医療的ケアが必要な症状は生じない<sup>5)</sup>。

## 2 筋骨格症状

全身関節の顕著な過動性を呈する (図 2)。脱臼・亜脱臼の頻度は高く、健康上の主要な問題となる。あらゆる関節に生じ (四肢、脊椎、肋骨・椎骨、肋骨・胸骨、鎖骨など)、疼痛を伴う。自然に、またはごく小さい外傷によって生じ、自然整復または自身・家族・友人により整復できることが多いが、疼痛は数時間～数日持続する。関節弛緩は、高齢患者より若年患者において、また男性患者より女性患者において、重度である傾向にある。若

年より変形性関節症を生じることが多い。これは、慢性的関節不安定性に伴う機械的ストレスに起因すると推測されている。関節症状の予防として、負荷の少ない運動（歩行、自転車、水泳、水中運動、負荷をかけない関節運動など）を繰り返し、継続的に行うことで筋緊張を増進させ関節の安定化を図ることが有用とされる。また、太い筆記用具を使用することで指にかかる負担を軽減するのも有効である。そして、関節の過伸展、負荷の強い運動、上肢に負担のかかる杖・歩行器の使用は控える。治療としては、不安定性や疼痛の強い関節に対する装具（頸部、手指、手首、膝、足首など）が有用である。進行例では、車椅子が必要になる場合もある<sup>5)</sup>。

### 3 疼痛

急性の脱臼や進行性の変形性関節症による疼痛とは別の、慢性疼痛が深刻な問題であり、身体的・精神的な障害となり得る。その発症時期（思春期から50歳代まで）、罹患部位、持続時間、質、重症度、治療効果はさまざまであり、通常身体および画像所見よりは重症度である。慢性の疼痛により、睡眠障害、活力の低下、気分の問題を来し、悪循環に陥りやすく（図3）、しばしば慢性疲労症候群、線維筋痛症、鬱病、心気症、詐病などと診断される。疼痛の質により少なくとも筋（膜）性、神経因性の2つに分類される。前者は、関節周囲・間に生じる、うずくような、ずきずきするような疼痛である。後者は、神経根または末梢神経支配域、関節周囲に生じる、電気が走るような、焼けるような、撃たれるような、ひりひり・きりきり・ちくちくするような疼痛である。治療の基本は、関節への負担

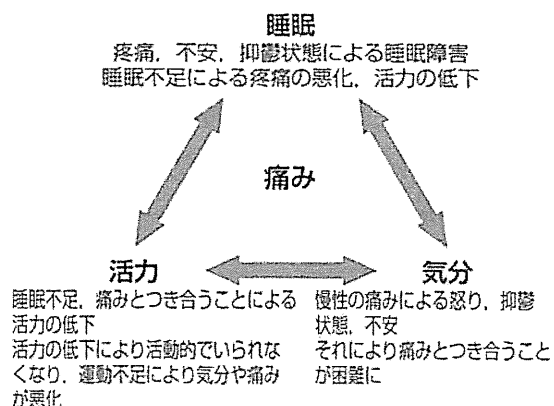


図3 関節型EDSにおける疼痛に関連した悪循環

を減らすこと、十分な休息をとることである。そのうえで、鎮痛薬の投与を考慮する。アセトアミノフェン、NSAIDが多く使用されるが、麻薬が使用されることもある。必要に応じ、ペインコントロールの専門家への紹介を考慮する<sup>5)6)</sup>。

### 4 胃腸症状

関節型EDSおよび古典型EDS患者の約半数に機能性腸疾患（重度慢性便秘17%、過敏性腸症候群12%、胃食道逆流14%、慢性腹痛22%）が見られる。症状に合わせた薬物療法を考慮する<sup>5)6)</sup>。

### 5 心臓血管症状

動悸、胸痛、起立性調節障害といった自律神経症状が見られる。低血圧の頻度も高いとされる。症状に応じて薬物療法を考慮する。21%に大動脈根部拡張が見られる。拡張が見られれば、慎重にフォローし、β遮断薬の投与などの予防対策を考慮する<sup>4)~6)</sup>。

### 6 呼吸器症状

Morganらは、hypermobility syndromeと



EDS における呼吸器症状を検討した。コントロールに比べて、喘息症状、アトピーの頻度が有意に高く、また呼吸生理学的検討では、肺容量が大きく、ガス交換が障害され、上気道・下気道ともに虚脱する傾向にあった<sup>7)</sup>。Castori らによる最近の報告によれば、8割近い患者が、軽度の拘束性または混合性呼吸障害を呈し、そのほとんどが安静時または活動時の呼吸困難を伴っていた<sup>8)</sup>。

## 7 精神的問題

慢性難治性疼痛に苦しみ、身体機能の進行性の低下に直面すること、また医療者に十分理解されず詐病とされやすいことなどから、抑鬱状態に陥る場合が少なくない (図 3)。これに対しては、まず医療者が本人の訴えに耳を傾け、疼痛や不安を受け入れることが大切である。そのうえで、心理カウンセリング、抗鬱薬の投与を考慮する<sup>9)</sup>。

## 血管型 EDS

血管型 EDS は、Ⅲ型コラーゲン遺伝子 (*COL3A1*) 変異に基づき、動脈・腸管・内臓破裂を呈する最も深刻な病型であり、頻度は 1/5,000~250,000 人とされる。臨床症状から疑い、Ⅲ型コラーゲンの生化学・遺伝子検査により診断する<sup>9)</sup>。

## 1 自然歴

12%の新生児例が内反足を呈し、3%が先天性股関節脱臼を呈する。小児期、鼠径ヘルニア、気胸、反復性関節 (亜) 脱臼を発症する例もあるが、多くは症状に乏しく家族歴がなければ診断されないことが多い。生涯を通

じて、易出血性を呈する。20歳までに25%の症例が、40歳までに80%の症例が深刻な合併症を発症し、死亡年齢の中央値は48歳とされる。血管破裂・解離、腸管破裂、臓器破裂は70%の成人例における初発症状となる (平均年齢23歳)。特に誘因もなく突然発症し、突然死、卒中、急性腹症、ショックといった形で現れることも多い<sup>9)10)</sup>。

## 2 心臓血管症状

動脈破裂・瘤・解離を生じ、その発症頻度は77%である<sup>11)</sup>。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。破裂部位は、大動脈およびその分枝のさまざまな部位に分布しており、胸部・腹部が50%、頭頸部が25%、四肢が25%である。頭蓋内動脈病変 (動脈破裂、頸動脈海綿静脈洞瘻、頸動脈瘤) の平均発症年齢は28歳である<sup>9)</sup>。

疑われたとき、診断がついたとき、および診断後定期的に、造影 CT または MRI による頭頸部、胸部、腹部、下肢の動脈病変スクリーニングを行う。瘤、解離などの病変が見出された場合、血圧コントロールを厳密に行いながら、慎重に経過観察する。最近、動脈合併症の予防における  $\beta$  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  $\beta$  遮断作用および血管拡張をもたらす  $\beta$  刺激作用を有するセリプロロール (celiprolol) である。本症患者 53 例が投与群 (100 mg/日から最大 400 mg/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た。投与群の 5 例 (20%)、非投与群 14 例 (50%) がエンドポ

イントに達したことから、セリプロロールは動脈合併症の予防効果を有すると結論づけられた<sup>12)</sup>。

急性の動脈病変（瘤，解離）が生じた場合，可能な限り保存的に対処する（安静，降圧薬投与）。保存的治療でも病状が進行する場合，塞栓やステントといった血管内治療を考慮する。血管内治療にも反応せず，状況が切迫する場合には，血管および組織脆弱性を考慮した慎重な手術治療を行う<sup>2)9)</sup>。

### 3 腸管

25%の例が腸管破裂を発症する。大多数はS状結腸に生じる。頻度は低いが小腸，胃破裂の報告もある。外科的治療により救命は可能であることが多い（死亡率3%）が，初回のS状結腸腸破裂部位よりも口側の腸管破裂を反復することが少なくない。術中，組織および血管の脆弱性（血管，腸管の損傷，縫合不全）を考慮して慎重な操作を心がける。腸管破裂を反復することがあるが，その時期や破裂部位は初発部位からは予測できない。便秘傾向がある場合，腸管刺激性の少ない緩下薬により排便コントロールを行うことが有用かもしれない<sup>2)9)</sup>。

### 4 呼吸器

最近，本症における呼吸器合併症の重要性が注目されている。筆者らが行った国内調査（確定診断された41例）によれば，51%が呼吸器系合併症（血気胸，喀血，肺出血）を有し，45%において初発症状となっていた<sup>13)</sup>。またKawabataらは，確定診断された9例の肺病変に関する詳細な病理学的検討結果を報告した。これによると，肺病変の根本は特発

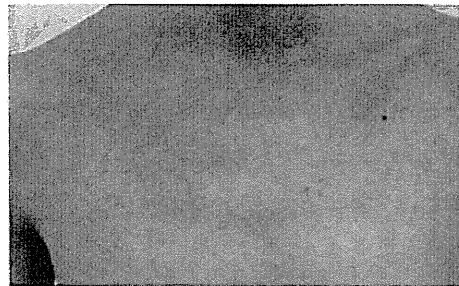


図4 血管型EDS患者の前胸部皮膚  
血管が透見される。

性の肺組織裂傷であり，これに基づき血腫や線維性結節が形成するとしている<sup>14)</sup>。血気胸に対する治療は，胸腔ドレナージ，反復する場合には組織脆弱性に配慮した外科的治療が行われている。

### 5 皮膚症状

皮膚は薄く，皮下の静脈が透けて見える（図4）。自然に，または軽微な外傷で容易に内出血を来す。また，手などの末端早老症を呈する。

### 6 妊娠出産

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%）<sup>9)</sup>。妊娠はハイリスクであり，カップルに対し十分な情報提供を行ったうえで，心臓血管外科のバックアップができる施設において，陣痛開始前のコントロールされた分娩（おそらくは帝王切開の方が安全）を行う<sup>2)</sup>。

## 遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは，臨床遺伝専門医を中心に認定遺伝カウンセラー，担当医，看護・心理職種が協力して，自身または家族の

遺伝に関する問題を抱えるクライアントを対象に、臨床情報の収集に基づき正確な診断と発症・再発リスク評価を行い、わかりやすく遺伝に関する状況の整理と疾患に関する情報提供を行うこと、同時にクライアントが遺伝に関連したさまざまな負担にその人らしく向き合い、現実的な意思決定を行っていきけるよう継続的な心理社会的支援を行うことを含んだ診療行為である<sup>15)</sup>。

本稿で取り上げた EDS の病型はいずれも常染色体優性遺伝である。本症の診断は、患者自身が難治性疾患であることに加え、次世代が罹患する確率が 50%であることを示すものである。また、本症患者（とりわけ血管型 EDS）の妊娠は患者自身にとってハイリスクであるという側面をもつ。以上から、診断の時点、家族計画の相談が出た時点など診療の局面で、遺伝子医療部門への紹介を考慮したい。

## まとめ

EDS 診療の要諦は、医療者と患者・家族が疾患についてのあらゆる情報を共有し、起こり得る合併症の早期発見・早期治療を行うというものである。複数の診療科がかかわることが多く、医療者間の情報共有・連携も重要である。信州大学医学部附属病院では、遺伝子診療部における遺伝カウンセリングを起点として、小児成人を問わず、診断、各科との調整、家族検索、心理社会的支援を行っている。

救急場面の対応も重要であり、とりわけ血管型 EDS における動脈破裂・解離および腸破裂は、疾患の特徴および患者の状況を考慮した迅速な対応が必須である。米国の EDS サポートグループである EDS Foundation (<http://www.ednf.org/>) は、血管型 EDS に関

表 2 血管型 Ehlers-Danlos 症候群の緊急外科手術に際する注意点の要点

創傷時の対応は、時間を争います。(中略) 血管型 EDS は、生命を脅かす結合組織疾患で、すべての組織、血管（動脈）、内臓に影響し、それらを極めて脆弱にする疾患です。

1. ただちに CT, MRI を撮るべきです。
2. 血管造影, 浣腸, 内視鏡は禁忌です。
3. 非侵襲的処置のみにして下さい。皮膚, 臓器, 血管に圧力や緊張をかけてはいけません。身体所見を取るときや経鼻胃管チューブを取り扱うときには極めて注意が必要です。
4. 粘膜が脆弱なので、気管内挿管は注意して施行して下さい。また、最大気道内圧を低くします。
5. 血管外科医の参加があらゆる手術に必要です。胸腔臓器や血管に対しては繊細で丁寧な取り扱いが大切です。
6. 形成外科医の立ち会いが必要かもしれません。
7. 動脈瘤には、形状記憶合金製のマイクロコイルを付けた先端の柔らかな小カテーテルが有効であったとの報告があります。
8. 腹部大動脈瘤には、ダブルベロア (double woven velour/Teflon grafts) が有効です。
9. 大腸破裂の場合、破裂の再発リスクを減らすために、永久的人工肛門形成術/回腸造瘻術を考慮します。
10. 鉗子の先端を赤いゴム製のカテーテルカバー (Fogarty Hydrogrips) で被覆します。
11. できる限り Lange の生理的皮膚線条にそって切開し、テフロン糸で縫合します。
12. 切開する際の圧は 1/3 から 1/2 に減じ、繊細で丁寧な切開を行って下さい。切開線には緊張、圧力をかけないで下さい。
13. 血管結紮には血管クリップもしくは umbilical テープを用います。もし、血管吻合が必要な場合にはテフロンもしくはフェルトによる綿織糸を用いた支持縫合を行います。
14. 救命のためには、必須でない臓器や四肢の犠牲も考慮されなければなりません。

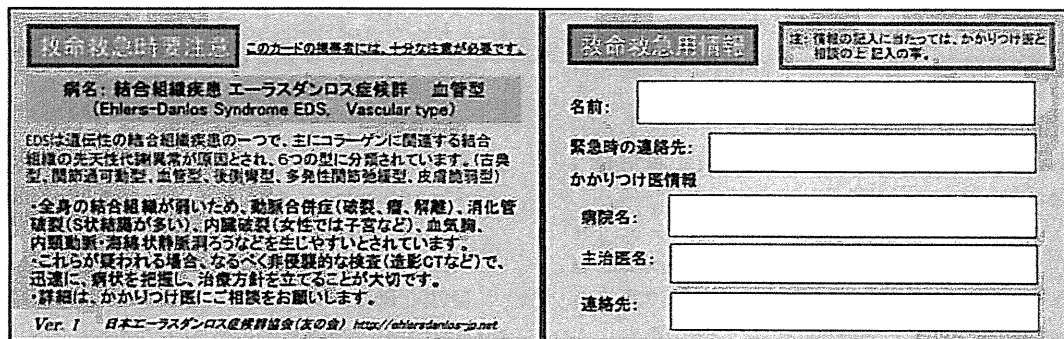


図 5 JEFA が作成した血管型 EDS 患者用の携帯カード

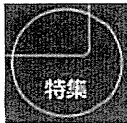
する文献に基づく臨床医向けの啓蒙資料 Emergency Physician's Reference CD-ROM を作成している。ここに掲載された血管型 EDS の緊急外科手術時の対応に関するまとめを表 2 に示す<sup>16)</sup>。また、診断、疾患の概要、病歴、起こり得る合併症、推奨される検査・治療方法などを記載したメモの携帯が推奨される。図 5 に日本エーラスダンロス症候群協会 (JEFA) (<http://ehlersdanlos-jp.net/modules/EDS2/>) が作成した携帯カードの雛形を示すので、参照されたい。

筆者らは平成 21 (2009) 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いる。本稿が、呼吸器診療に携わる諸先生方にとって本症の理解を促進する一助になれば幸いである。

文献.....

- 1) Bighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology. Villefranche, 1997. Am J Med Genet 1998; 77: 31-27.
- 2) 古庄知己. Ehlers-Danlos 症候群, Marfan 症候

- 群. 小児内科 41 増刊号「小児疾患診療のための病態生理 2」. 東京: 東京医学社, 2009: 973-80.
- 3) Wenstrup RJ, De Paepe A (May 2010). Ehlers-Danlos syndrome, classic type. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Seattle: University of Washington, 1993-2006. Available from <http://www.genetests.org> (accessed on Oct 27, 2010).
- 4) Wenstrup RJ, Meyer RA, Lyle JS, et al. Prevalence of aortic root dilation in the Ehlers-Danlos syndrome. Genet Med 2002; 4: 112-7.
- 5) Levy HP (Apr 2010). Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Seattle: University of Washington, 1993-2011. Available from <http://www.genetests.org> (accessed on Oct 27, 2010).
- 6) Tinkle BT. Issue and management of joint hypermobility. Green Fork: Left Paw Press, 2008.
- 7) Morgan AW, Pearson SB, Davies S, et al. Asthma and airway collapse in two heritable disorders of connective tissue. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1369-73.
- 8) Castori M, Camerota F, Celletti C, et al. Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. Am J Med Genet Part A 2010; 152A: 556-64.
- 9) Pepin MG, Byers PH (June 2006). Ehlers-Danlos syndrome, vascular type. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Seattle: University



- of Washington, 1993-2006. Available from <http://www.genetests.org> (accessed on Oct 27, 2010).
- 10) Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 673-80.
  - 11) Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV : a 30-year experience. *J Vas Surg* 2005 ; 42 : 98-106.
  - 12) Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celi-prolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome : a prospective randomized, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1476-84.
  - 13) 古庄知己, 渡邊 淳, 森崎裕子, ほか. 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* 2011 ; 31 : 157-61.
  - 14) Kawabata Y, Watanabe A, Yamaguchi S, et al. Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome : spontaneous laceration, haematoma and fibrous nodules. *Histopathology* 2010 ; 56 : 944-50.
  - 15) 古庄知己, 福嶋義光. 遺伝カウンセリングの理念. *小児診療* 2009 ; 72 : 145-9.
  - 16) 渡邊 淳, 島田 隆. 血管型 Ehlers-Danlos 症候群の遺伝診療とその課題. *遺伝診療をとりまく社会 : その科学的・倫理的アプローチ*, 第 1 版. 東京 : プレーン出版, 2007 : 69-77.

などに注意。

## ㊦ 頭蓋・顔

口蓋裂があれば Hotz 床を装着, 中耳炎の予防。

## ㊦ 眼科

屈折異常は早期から眼鏡を装用し矯正を開始。

## ㊦ 泌尿器・生殖器系

停留精巣があれば2歳までに精巣固定術(理想的には6~18か月)を行う。尿路感染症を繰り返すときは腎奇形の合併に注意。

## エーラス-ダンロス症候群

Ehlers-Danlos syndrome (EDS)

古庄知己 信州大学医学部附属病院講師・遺伝子診療部

### ● 病態

エーラス-ダンロス (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もつ先天性疾患の総称であり, 古典型, 関節過動型, 血管型, 後側弯型, 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。

### ● 治療方針

#### ㊦ 基本姿勢

医療者と患者・家族が疾患についてのあらゆる情報を共有し, 起こりうる合併症の早期発見・早期治療を行うというものである。診療科・医療者間の連携も重要である。

#### ㊦ 治療の実際

1. 古典型(主症状: 皮膚過伸展性・脆弱性, 関節弛緩) 皮膚裂傷を予防するために, 前頭部, 膝, 脛部を保護する。裂傷の縫合は十分注意して行う。筋緊張低下, 運動発達遅滞を呈する場合, 理学療法を行う。大動脈拡張があれば $\beta$ 遮断薬を投与する。
2. 関節過動型(主症状: 重度の関節弛緩, 慢性難治性疼痛) 補装具の使用(関節補装具, 車椅子など)により関節への負荷を軽減し,

ADLの維持を図る。疼痛コントロールによりQOLを向上させる。大動脈拡張があれば $\beta$ 遮断薬を投与する。

3. 血管型(主症状: 動脈瘤・解離・破裂, 腸破裂, 子宮などの内臓破裂) 造影CTまたはMRIによる動脈病変スクリーニングを行う。瘤・解離などの病変が見出されれば,  $\beta$ 遮断薬などによる血圧管理を行う。急性の動脈病変(瘤, 解離)に対しては可能なかぎり保存的に対処し, 病状が進行する場合, 塞栓やステントなどの血管内治療を考慮する。穏やかな緩下剤により排便コントロールを行う。腸破裂に対しては, 組織脆弱性および周術期の動脈破裂に留意しながら迅速に手術治療を行う。

## 歌舞伎症候群

Kabuki syndrome

石井拓磨 中川の郷療育センター・小児科医長(埼玉)

### ● 病態

特徴的顔貌(特に目と眉)と他の身体特徴(特に指先腹側の膨らみ)から臨床診断される先天奇形症候群。軽度から中程度の精神運動発達遅滞を伴う。現在のところ責任遺伝子は不明(8p22-8p23の微小重複説は否定された)。性差はなく日本での発生頻度は約32,000人に1人とされている。報告者の名を冠して新川-黒木症候群とも呼ばれる。

### ● 治療方針

根本的な治療法はないが, 個々の状態に応じた綿密な発達支援と健康管理が必要。

#### ㊦ 新生児期から乳児期

特徴的顔貌が診断の決め手になるため多くは2歳以降に診断されることになるが, まずは生命予後や発達に影響する合併症の検索と治療が必要。特に, 先天性心疾患[心房中隔欠損症(ASD), 心室中隔欠損症(VSD), 大動脈縮窄症(CoA)など], 腎尿路系奇形, 斜視, 虹彩・網膜の部分欠損, 眼瞼下垂, 聴力障害, 口蓋裂, 歯牙欠損, 股関節形成異常や



## 1. 遺伝カウンセリングのポイント

### 1) 治療・予防方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

関島良樹・古庄知己

筋強直性ジストロフィーやエーラスダンロス症候群などの遺伝性疾患に対する根本的な治療法・予防法は現在のところ存在しない。しかし、医師および患者が疾患を正確に理解し対応することで避けられる合併症も多く、患者の長期的な予後の改善に大きな影響を及ぼす。さらに、これらの疾患は障害が多数の臓器に及び、複数の診療科が関わることが多いという特徴がある。各臓器の専門医の診療が必要なのはもちろんであるが、患者の生活環境や心理的側面も含めた全体像を把握し、患者にとって今現在何が最も優先すべき治療なのか、長期的にどのように健康管理をするのかなど、大局的な見地に立った遺伝カウンセリングがたいへん重要である。

#### key words

遺伝カウンセリング，筋強直性ジストロフィー，ミオトニア，表現促進現象，トリプレットリピート病，出生前診断，発症前診断，着床前診断，エーラスダンロス症候群，コラーゲン

## はじめに

治療・予防法のない成人の遺伝性疾患に対するカウンセリングをどのように行うべきであろうか？従来から、①クライアントの自己意思決定、②正確で偏りのない医学情報の提供および実践可能な選択肢の提示、③積極的傾聴および共感的理解、④クライアントに対する心理的な支援の重要性が指摘されているが、これらを実践しクライアントにとって有意義なカウンセリングを行うことは容易ではない。筆者らもいまだにどのような遺伝カウンセリングが望ましいか明確な解答は見出せていないが、これまでの経験から、筋強直性ジストロフィーとエーラスダンロス症候群を例に、治療・予防法のない成人の遺伝性疾患に対するカウンセリングのポイントについて解説する。

## I. 筋強直性ジストロフィー

### 1. 筋強直性ジストロフィーの臨床像

筋強直性ジストロフィーは、骨格筋、平滑筋とともに眼、心臓、内分泌臓器、中枢神経系など多臓器を侵す常染色体優性遺伝の疾患である<sup>1)</sup>。人口10万人あたりの患者数は約5,6人とされており、成人の筋ジストロフィーの中では最も頻度が高い。臨床所見は軽症から重症まで連続的に移行するが、便宜的に、軽症型、古典型、先天型の3つの病型に分類されている。軽症型は白内障と軽度のミオトニア(図①)が特徴であり、生命予後は良好である。古典型は筋力低下、筋萎縮、ミオトニア、白内障を呈し、しばしば心伝導障害、

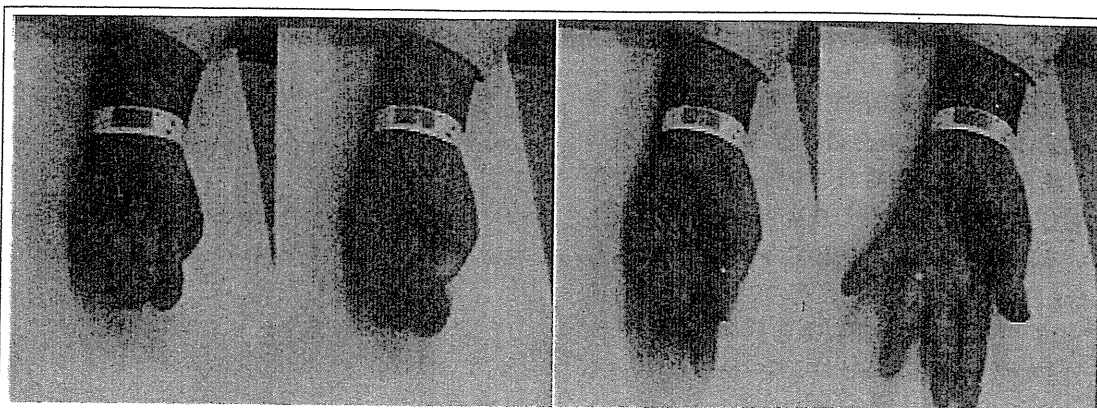
糖尿病、甲状腺機能低下症、脱毛などを合併する。患者は徐々に身体の自由が効かなくなり、生命予後も短くなる傾向がある。先天型は生下時より筋緊張の低下と全身の筋力低下がみられ、しばしば呼吸不全をきたして早期に死亡する。また精神発達遅滞もよくみられる。女性患者では、不妊、早産、流産、羊水過多などの産科的合併症の頻度が高く、妊娠や出産を契機に診断されることも少なくない。筋強直性ジストロフィーでは世代を経るごとに発症年齢が若年化し、臨床症状が重症化する「表現促進現象<sup>2)</sup>」が知られている。本症では特に母親から子供への遺伝の際に著明な表現促進現象が認められる(後述)。

### 2. 筋強直性ジストロフィーの分子病態

筋強直性ジストロフィーの原因遺伝子としては、DMPK 遺伝子と ZNF9 遺伝子が知られている。筋強直性ジストロフィーのほとんどを占める筋強直性ジストロフィー1型(DM1)は、DMPK 遺伝子の3'非翻訳領域に存在するCTG配列の延長が原因である<sup>2)</sup>(トリプレットリピート病<sup>3)</sup>)。CTGリピート数は正常では34以下であるが、DM1患者では50以上に延長し1000リピートを超えることも稀ではない。リピート数のみから予後を正確に予測することは困難であるが、一般にリピート数が多いほど発症年齢が早く症状が重篤化する傾向がある。35~49リピートは前変異(premutation)と呼ばれ、本人は発症しないが、さらに伸長したリピートを受け継いだ子供が発症するリスクが高い。

一方、筋強直性ジストロフィー2型(DM2)の原因は、

図① 筋強直性ジストロフィーにおける把握ミオトニア (grip myotonia)



ミオトニア（持続する過度の筋収縮のため速やかに弛緩しない現象）より、手指を強く握りしめた後で速やかに手を開くことができない。特に母指球筋に強いミオトニアが認められる。

ZNF9 遺伝子のイントロン 1 における CCTG 配列のリピートの伸長である<sup>3)</sup>。DM1 と DM2 の臨床症状は非常に類似していることから、両疾患には共通の発症メカニズムが存在すると推測される。しかし、DMPK 遺伝子と ZNF9 遺伝子がコードするタンパク質は互いに全く関連がないばかりか、ともに非翻訳領域内のリピートの伸長が原因であることから、CTG (RNA としては CUG) という 3 塩基のリピートの伸長それ自体が RNA を介して発症に関与しているのではないかと推測されるに至った。実際、伸長した CUG リピートを有する RNA が RNA 結合タンパクに結合することにより、様々な遺伝子のスプライシングの異常が起こることが報告されており<sup>4)</sup>、このため本症における多彩な症状が惹起されていると考えられている。これらの知見に基づき、RNA 結合タンパクと CUG リピート RNA の結合を阻害する薬剤など、本症に対する根本的治療法の開発が進められている<sup>5)</sup>。

### 3. 筋強直性ジストロフィーに対するマネジメント

筋強直性ジストロフィーの主症状である進行性の筋力低下に対する根治的治療法は存在しないが、足関節や足の整形術、下肢の装具、車椅子などの必要性につき評価を受けることは有用である。ミオトニアが持続性で日常生活上の支障が大きい場合は、フェニトイン、カルバマゼピン、メキシシチレンなどの経口投与が有効な場合がある。

筋以外の症状に対しては、無症候性の心伝導障害を検出するため年に 1 回は心電図を施行することが推奨されている。失神、動悸など心臓由来の症状と考えられる症状がある場合にはホルター心電図、心臓超音波検査による精査を行い、必要に応じて循環器専門医にコンサルトするのが望ましい。この他に、糖尿病・甲状腺機能低下症のスクリーニングとして年 1 回の空腹

時血糖、HbA<sub>1c</sub>、甲状腺ホルモンの測定、白内障のスクリーニングとして 2 年に 1 回の眼科的診察が推奨されている。これらの合併症が生じた場合は、一般の患者と同様にそれぞれに対する治療を行う。

高脂血症に対して広く用いられているスタチン製剤は、筋痛や筋力低下を増悪させるおそれがあるので、本症では使用を避けるべきである。また、本症では麻酔薬の投与による過剰な呼吸抑制、無気肺、肺炎、悪性高熱などが起こりやすいことが知られており、周術期には注意が必要である。

### 4. 筋強直性ジストロフィーに対するカウンセリングのポイント

筋強直性ジストロフィーは、自分で罹患していることを認識していないような軽症者から先天型の重症まで臨床症状が非常に多彩である。よって、発症者に対するカウンセリングもクライアントの状況によって異なったものとなる。上述したような臨床的マネジメントが患者の健康管理に重要であるが、発症早期の比較的症状が軽い患者は、確定診断がなされた後の定期的な通院を中断してしまい、日常生活に重大な支障をきたすまで医療機関を受診しないことが多い。よって確定診断時に十分なカウンセリングを行い、専門医による健康管理の重要性を患者に理解させる必要がある。

筋強直性ジストロフィーは浸透率 100% の常染色体優性遺伝性の疾患であり、患者の子供は 50% の確率で変異アレルを受け継ぐ。病的な CTG リピートは生殖細胞形成の過程でさらに伸長することが多く、より伸長した CTG リピートが子供に伝わり臨床症状が重症化する（表現促進現象）。したがって、発症者の子供が変異アレルを有していれば、多くの場合、比較的若年で症状が出現する。本症において、リスクを有する無症状の成人に対して発症前診断が考慮される場合

もあるが、検査後に生じうる当事者の健康、生活、雇用、社会や家庭内での人間関係の変化などに関する問題について十分にカウンセリングを行うべきである。また、他の家族の遺伝的リスクに関する配慮もしなくてはならない。本症における発症前診断が、ハンチントン病などの他の成人発症の疾患における発症前診断とは異なる点として、成人で無症状である時点で変異アレルを有している確率がかなり低下している点が挙げられる。Brunnerら<sup>6)</sup>の検討では、両親のいずれかが発症者である20～39歳の臨床的に無症状の子供が変異アレルを引き継いでいる確率は約8%であった。また、変異アレルを有していた場合は将来発症すると考えられるが、症状は比較的軽症であると予想される。しかし、このようなクライアントの子供が重症の筋強直性ジストロフィーを発症する可能性については十分に留意する必要がある。

上述したように、本症では母親から子供への遺伝の際に著明な表現促進現象が認められる。最重症型である先天型筋強直性ジストロフィーはほとんどが母親からの遺伝であり、母親が患者の場合は出生前診断も考慮される。先天型の子供が生まれる確率は母親の重症度(CTGリピート数)と関連があり、Coboら<sup>7)</sup>の報告では、CTGリピート数が300回より少ない女性が先天型の患児をもつリスクは5%であるのに対して、300回より多いCTGリピートをもつ女性の場合は29.5%である。本症に対する着床前診断も臨床研究として一部の施設で行われている。

## II. エーラスダンロス症候群

エーラスダンロス症候群(EDS)は皮膚の伸展性、関節弛緩など結合組織の脆弱性を有する先天性疾患の総称であり、古典型、関節可動性亢進型、血管型、後側彎型、多発関節弛緩型、皮膚脆弱型の6つの主要な病型に分類される<sup>8)</sup>。いずれの病型もコラーゲン遺伝子あるいはコラーゲン分子の修飾酵素の遺伝子の変異が原因である(表1)。本稿では代表的な病型である、古典型、関節可動性亢進型、血管型の3病型の臨床像、マネジメントおよびカウンセリングのポイントを解説する。

### 1. 古典型 EDS の臨床像とマネジメント

古典型 EDS は皮膚過伸展性、創傷治癒異常、ならびに関節可動性亢進で特徴づけられる常染色体優性遺伝の結合組織疾患である。V型コラーゲンをコードするCOL5A1とCOL5A2が原因遺伝子として同定されており、約50%の家系でこれらの遺伝子の変異を認める。患者の約50%は罹患した親から遺伝子変異を受け継ぎ、残りの約50%は新生突然変異により発症する。患者の皮膚は滑らかでベルベット様の感触があり、過伸展性(図2A)および脆弱性を有する。創傷治癒は遅れ、一次創傷治癒後の細かいしわの集まった癒痕が特徴的である。関節可動性の亢進がひどくなると肩関節、膝蓋骨、指関節、股関節、橈骨、鎖骨などに脱臼をきたすが、多くの場合は自然修復あるいは自力で修復可能である。運動発達遅延、筋緊張低下、倦怠感、筋のクランプ、内出血などもみられることがある。頻度は低いが、僧房弁逸脱、三尖弁逸脱、大動脈起始部の拡張、大血管の自然破裂といった心血管症状を伴う例がある。妊婦は会陰裂傷、会陰切開時の創伸展、分娩後の子宮・膀胱脱を生じうる<sup>9)</sup>。

このような症状に対する臨床的なマネジメントとして、小児では皮膚の裂傷を予防するために、前頭部、膝、脛部を保護することが推奨されており、裂傷の縫合の際には張力をかけずに2層で縫合するなどの特別な配慮が必要である。筋緊張低下や運動発達遅滞を呈する小児では理学療法が有用である。具体的には、関節に負担のかかる運動は避け、体重をかけない筋力トレーニングにより筋肉の発達や協調性を促す。アスコルビン酸(ビタミンC)により内出血が軽減できる可能性がある。関節痛に対して消炎鎮痛剤を投与する場合もあるが、アセチルサリチル酸(アスピリン)の使用は避ける(内出血を増悪させる危険があるため)。大動脈拡張や僧房弁逸脱を認める際には、定期的な心エコー検査を行い、大動脈拡張に対してはβ遮断薬を投与する。妊娠中、特に妊娠後期～産褥期は、注意深いモニタリングが必要である<sup>9)</sup>。

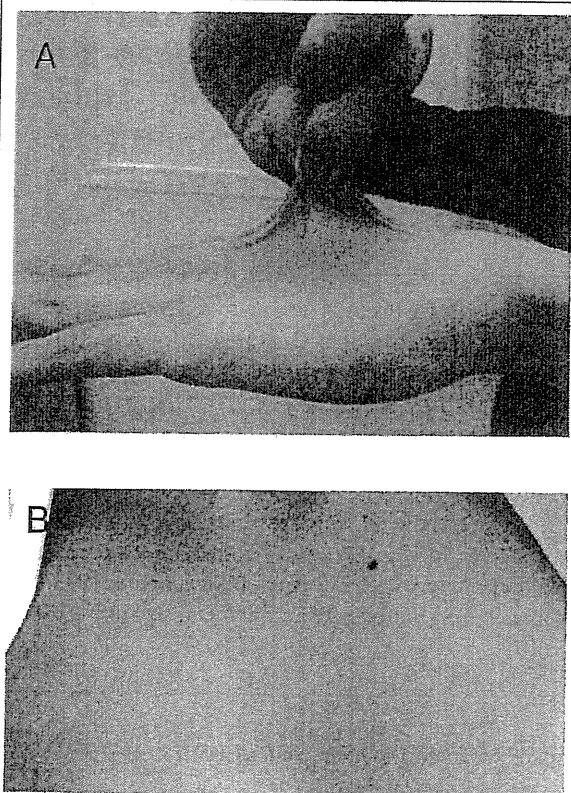
### 2. 関節可動性亢進型 EDS の臨床像とマネジメント

関節可動性亢進型 EDS の患者における関節の脱臼の頻度は高く、四肢、脊椎、肋骨、胸骨、鎖骨などあ

表1 エーラスダンロス症候群の分類

病型	頻度	遺伝形式	原因遺伝子
古典型	1/20,000	常染色体優性	COL5A1, COL5A2
関節可動性亢進型	1/5,000 ~ 20,000	常染色体優性	TNXB (大多数は不明)
血管型	1/50,000 ~ 250,000	常染色体優性	COL3A1
後側彎型	1/100,000	常染色体劣性	PLOD
多発関節弛緩型	非常に稀	常染色体優性	COL1A1, COL1A2
皮膚脆弱型	非常に稀	常染色体劣性	ADAMTS-2

図② エーラスダンロス症候群 (EDS) 患者の皮膚



- A. 古典型 EDS 患者における皮膚の過伸展性。患者の皮膚は引っ張ると容易に進展し、離すとすぐに元に戻る。
- B. 血管型 EDS 患者の前胸部。皮膚は薄く静脈が透けて見える。

(グラビア頁参照)

らゆる関節に生じ疼痛を伴う。脱臼は軽微な外傷によって生じ（自然発症することもある）、多くの場合は自然整復あるいは自力で整復可能である。また、本症では若年から変形性関節症を生じることが多い。さらに、脱臼や変形性関節症による疼痛とは別の慢性疼痛が深刻な問題であり、身体的および精神的な障害となりうる。一部の家系で *TNXB* 遺伝子変異が確認されているが、大多数の家系では原因遺伝子は不明である<sup>10)</sup>。

関節可動性亢進型 EDS のマネジメントとしては、適切な理学療法（低負荷の運動）や装具の使用による関節の安定が重要である。使いやすい筆記用具を用いて手指の負担を軽減することも有用である。関節の過伸展、負荷の強い運動、上肢に負担のかかる杖や歩行器の使用は控える。古典型と同様に、疼痛に対する鎮痛剤の投与、大動脈拡張に対する  $\beta$  遮断薬の投与など病態に合った薬物療法も考慮される<sup>10)</sup>。

### 3. 血管型 EDS の臨床像とマネジメント

血管型 EDS は薄く透けて見える皮膚、易出血性、動脈・腸管・子宮の脆弱性を特徴とする常染色体優性遺伝の結合組織疾患である（図② B）。Ⅲ型コラーゲ

ンをコードする *COL3A1* が原因遺伝子として同定されている。約 50% の患者は変異 *COL3A1* 遺伝子を罹患した親から受け継ぎ、約 50% の患者は新生突然変異により発症する。血管型 EDS に罹患している成人の約 70% で、血管の破裂や解離、消化管穿孔、臓器破裂の発症を認め、これらは突然死や重度の後遺症の原因となりうる。妊婦は分娩前後の動脈破裂や子宮破裂により死亡する危険性がある<sup>11)</sup>。

血管型 EDS のマネジメントとしては、造影 CT または MRI による頭部、胸部、大腿部の動脈病変のスクリーニングが重要である。動脈瘤や解離などの病変が見出された場合、 $\beta$  遮断薬などによる血圧コントロールを厳密に行いながら慎重に経過観察する。急性の動脈病変に対しては安静や降圧剤の投与などで可能なかぎり保存的に対処することが望ましいが、病状が進行する場合は塞栓術やステント留置といった血管内治療を考慮する。血管内治療にも反応せず状況が切迫する場合には、血管および組織脆弱性を考慮した慎重な手術治療を行う<sup>11)</sup>。腸管破裂の予防としては緩下剤を用いた排便コントロールが有効であるが、破裂時には組織脆弱性および手術期の動脈破裂に留意しながら迅速に手術を行う。妊婦はハイリスクであり、カップルに対し十分な情報提供を行ったうえで、心臓血管外科のバックアップができる施設において、陣痛開始前のコントロールされた分娩（帝王切開のほうが安全と考えられる）を行う。

### 4. EDS に対するカウンセリングのポイント

EDS の診療・カウンセリングにおいて重要な点は、医療者、患者および患者の家族が疾患についての情報を可能なかぎり共有し、起こりうる合併症の早期発見、早期治療を行うことである。EDS は複数の診療科が関わることが多く、医療者間の情報共有・連携も重要である。救急の場面での対応も非常に重要であり、血管型 EDS における動脈破裂・解離、腸管破裂は高度医療機関での疾患背景を考慮した迅速な対応が必須である。診断、疾患の概要、病歴、起こりうる合併症、推奨される検査や治療法などを記載したメモの携帯が推奨される。血管外科などの各臓器の専門医の診療が必要なのはもちろんであるが、患者の全体像を把握し、患者にとって今現在何が最も優先すべき治療なのか、長期的にどのように健康管理をするのかなど、大局的な見地に立った専門医（臨床遺伝専門医など）の診療およびカウンセリングがたいへん重要である。

### おわりに

筋強直性ジストロフィーとエーラスダンロス症候群を例に、治療・予防法のない成人の遺伝性疾患に対す