

表3: 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	動脈系合併症													
					初発症状(年齢、歳)	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	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				
1	1	25	男		[呼]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													ミスセンス
4	4	19	女	家族	[呼]気胸													スブライス
5	5	31	男		[消]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													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	+			+									検出されず
10	10	17	男		[呼]血痰、気胸													ミスセンス
11	11	27	女	孤発	[消]結腸穿孔(17歳)													スブライス
12	12	23	女	家族	[皮]易出血、皮膚菲薄													ミスセンス
13		27	女	家族														ミスセンス
14	13	18	男	孤発	[呼]気胸													スブライス
15	14	23	男		[呼]血胸、気胸													ミスセンス
16	15	20	男	家族	[消]S状結腸破裂(19歳)													スブライス
17		54	女	家族	家族検索													スブライス
18	16	28	男		[呼]血痰、気胸													スブライス
19	17	25	女		[筋]靭帯損傷													スブライス
20	18	14	男		[動]外腸骨動脈破裂													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													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	+												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)													ミスセンス
29		33	男	家族	家族検索	+(腎)												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)												ミスセンス
32	28	20	女	孤発	[呼]気胸(20歳)	+(総肝)												ミスセンス
33	29	43	男	家族	[呼]気胸(43歳)	+(冠)												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)												スブライス
35	31	37	男	孤発	[呼]気胸(20歳)	+(脾)												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)												スブライス
37	33	20	男	家族	[呼]気胸(18歳)													ミスセンス
38	34	38	男	孤発	[呼]気胸(17歳)													スブライス
39	35	37	男	家族	[動]脾動脈断裂(27歳)													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)	+(胸部)												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

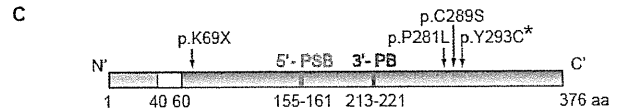
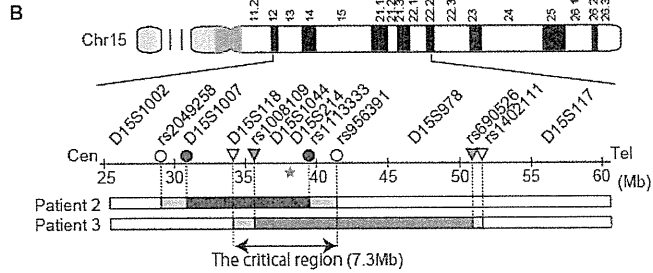
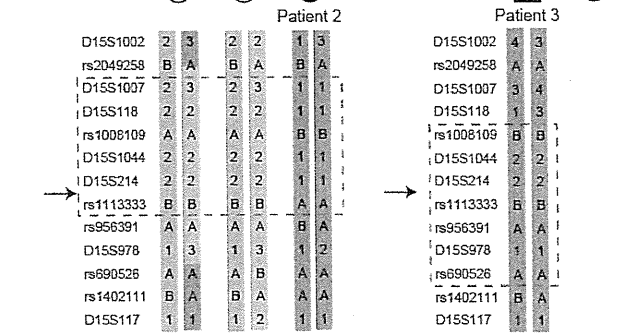
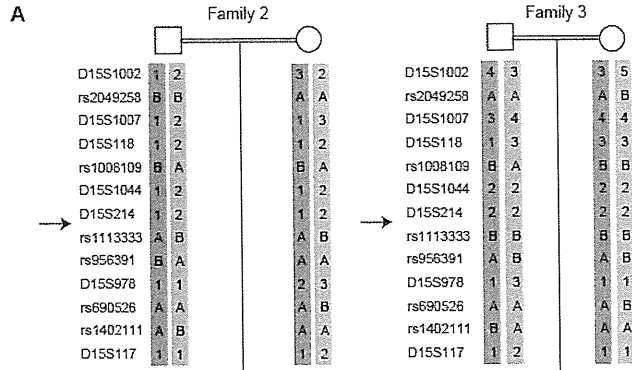
表4. 生化学分析または遺伝子解析により確定診断された血管型EDS症例のまとめ

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			頸動脈海綿 静脈洞瘻	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)						
1	1	25	男		[呼]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									ミスセンス
4	4	19	女	家族	[呼]気胸									スプライス
5	5	31	男		[消]S状結腸破裂				+(S状結腸破裂)					スプライス
6	6	32	男		[動]動脈瘤破裂	+								検出されず
7	7	42	女		[呼]気胸									スプライス
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									ミスセンス
11	11	27	女	孤発	[消]結腸穿孔(17歳)				+(結腸破裂)					スプライス
12	12	23	女	家族	[皮]易出血、皮膚菲薄									ミスセンス
13		27	女	家族										ミスセンス
14	13	18	男	孤発	[呼]気胸									スプライス
15	14	23	男		[呼]血胸、気胸									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)					スプライス
17		54	女	家族	家族検索									スプライス
18	16	28	男		[呼]血痰、気胸									スプライス
19	17	25	女		[筋]靭帯損傷									スプライス
20	18	14	男		[動]外腸骨動脈破裂				+(外腸骨)					スプライス
21	19	23	女		[皮]出血斑									スプライス
22	20	22	女	孤発	[消]直腸破裂				+(直腸破裂、S状結腸破裂)					検出されず
23	21	39	女		[動]動脈瘤解離	+								ミスセンス
24	22	30	男		[動]腎梗塞	+								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)					ミスセンス
29		33	男	家族	家族検索	+(腎)			+(S状結腸破裂)					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)			+(S状結腸破裂、小腸破裂)					ミスセンス
32	28	20	女	孤発	[呼]気胸(20歳)	+(総肝)								ミスセンス
33	29	43	男	家族	[呼]気胸(43歳)	+(冠)								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、総腸骨)								スプライス
35	31	37	男	孤発	[呼]気胸(20歳)	+(内頸)								スプライス
36	32	25	男	孤発	[動]後腹膜出血、腹腔内出血(25歳)	+(肝、腎)								スプライス
37	33	20	男	家族	[呼]気胸(18歳)									ミスセンス
38	34	38	男	孤発	[呼]気胸(17歳)									スプライス
39	35	37	男	家族	[動]脾動脈断裂(27歳)									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)			+(S状結腸破裂)					ミスセンス
42	37	46	女	孤発	[動]動脈瘤(冠動脈)破裂	+(冠)								スプライス
43	38	15	女	孤発	[消]S状結腸破裂				+(S状結腸破裂、3回)					検出されず
44	39	22	男	孤発	[消]S状結腸破裂				+(S状結腸穿孔)					ミスセンス
45	40	39	女	家族	[動]場所不明 [消]場所不明	+?			+?					ナンセンス
46	41	19	男	家族	[呼]気胸(18歳)	+								ミスセンス
47	42	28	男	孤発	[呼]気胸(17歳)	+								ミスセンス
48	43	22	男	孤発	[呼]気胸(20歳)	+								スプライス

表4. 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)

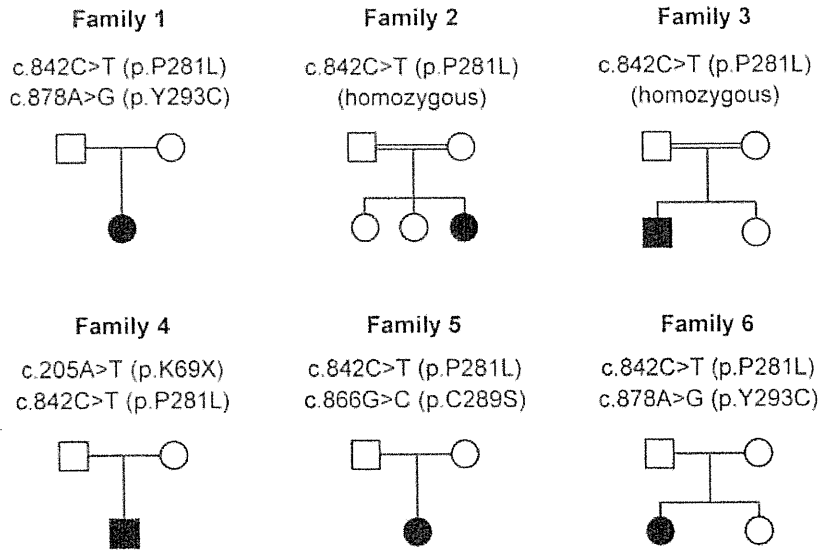
症例	家族	診断時		遺伝	初発症状(年齢・歳)	動脈系合併症					中枢神経合併症	遺伝子変異		
		年齢	性別			瘤(発症した動脈)	解離(発症した動脈)	破裂(発症した動脈)	頸動脈海綿静脈洞瘻	消化器系合併症			呼吸器系合併症	筋骨格系合併症
49	44	30	男	家族	[呼]気胸(18歳)						気胸		スプライス	
50	45	42	男	孤発	[動]動脈瘤解離	+		+			気胸		ナンセンス	
51	46	32	女	家族	[動]頸動脈海綿静脈洞瘻(27歳)				+				ミスセンス	
52	45	60	女	家族	無症状 家族検索								ナンセンス	
53	24	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



D

	K69X	P281L	C289S	Y293C
<i>Homo sapiens</i>	LAEMKPLPL	EHWMPVYHLCQPCAVHYDFVGS		
<i>Bos taurus</i>	LAEMKPLPL	EHWMPVYHLCQPCAVRYDFVGS		
<i>Mus musculus</i>	LSEMKPLPL	EHWMPVYHLCQPCAVHYDFVGS		
<i>Rattus norvegicus</i>	LSEMKPLPL	EHWMPVYHLCQPCAVHYDFVGS		
<i>Danio rerio</i>	LNSVQTPPP	EHWMP I YNLCQPCA I EYDF I GS		



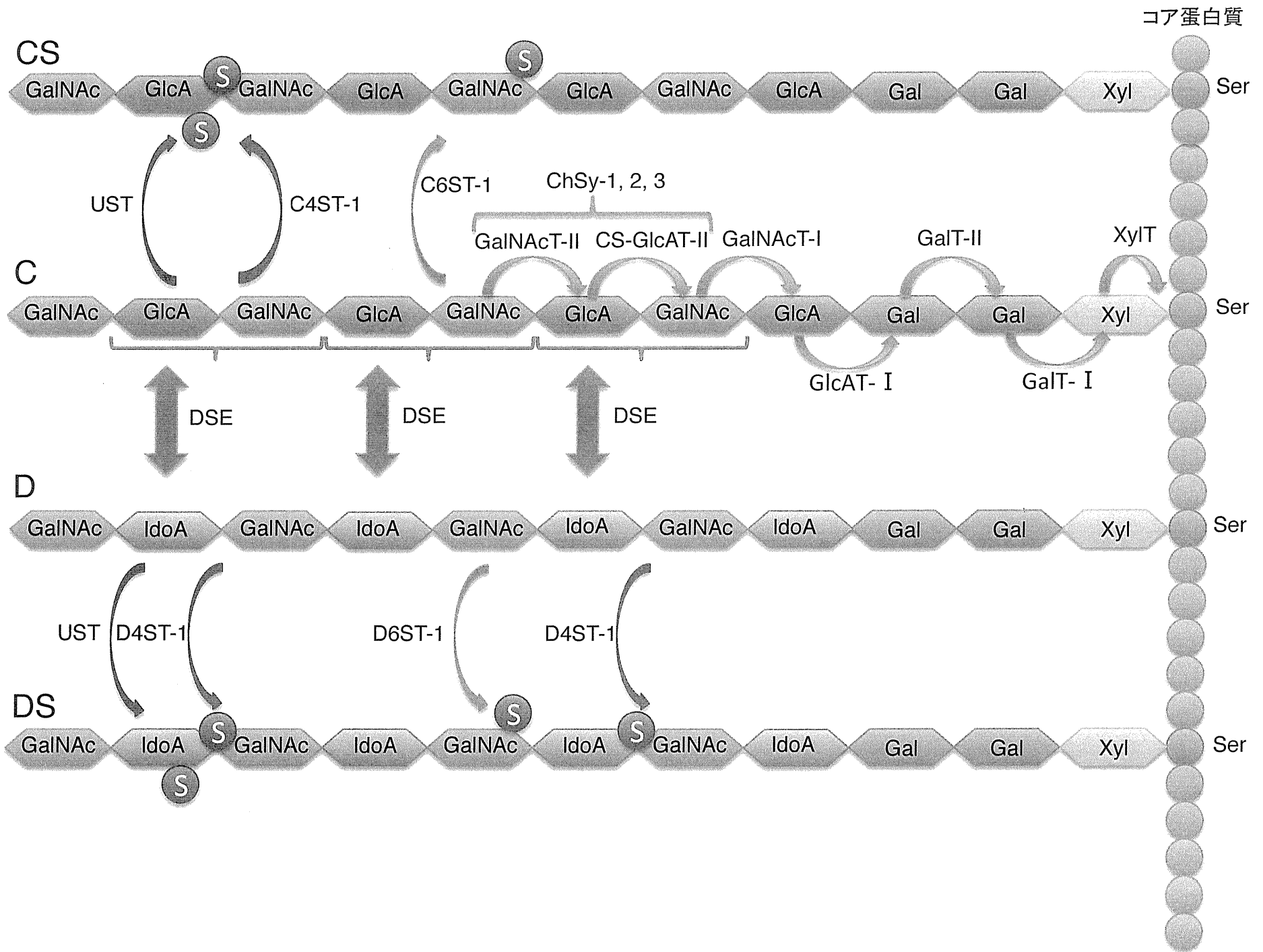
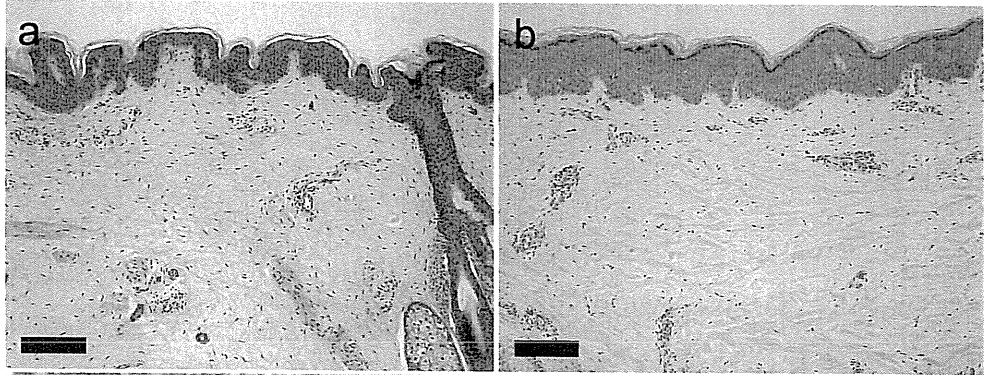


図 2 の説明

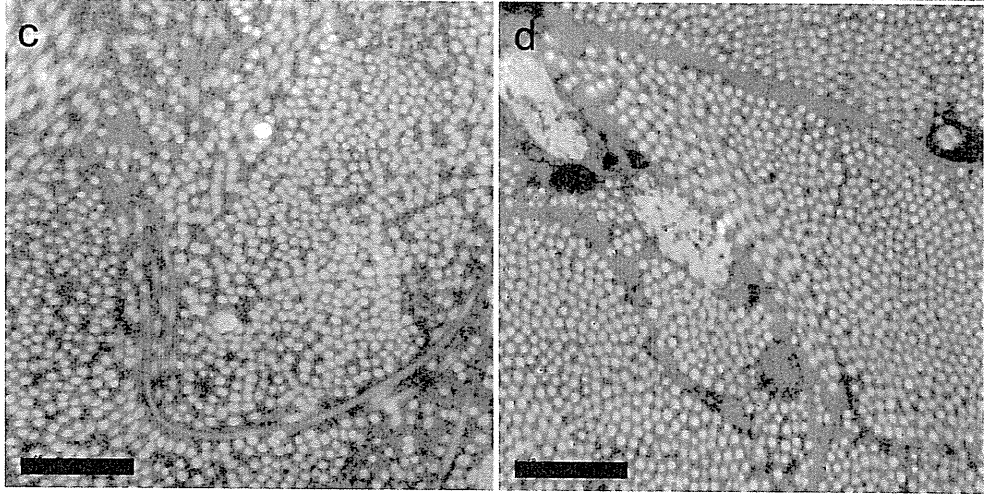
DS の生合成は、コンドロイチン硫酸 (CS) , ヘパラン硫酸, ヘパリンと同様, プロテオグリカンのコア蛋白質上にある特定のセリン残基 (Ser) にキシロース (Xyl) —ガラクトース (Gal) —ガラクトース (Gal) —グルクロン酸 (GlcA) の 4 糖が結合するところから始まる。これらの反応は, それぞれキシロース転移酵素 (XylT), ガラクトース転移酵素-I (GalT-I), ガラクトース転移酵素-II (GalT-II), グルクロン酸転移酵素-I (GlcAT-I) によって行われる。N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) が, GalNAc 転移酵素-I (GalNAcT-I) によって GlcA に転移されると, 次いで CS-グルクロン酸転移酵素-II (CS-GlcAT-II) と GalNAc 転移酵素-II (GalNAcT-II) により, GlcA と GalNAc が順次転移し, CS 特有の [GlcA-GalNAc]_n の 2 糖繰り返し領域が合成される。コンドロイチン合成酵素 (ChSy-1, 2, 3) は, CS-GlcAT-II と GalNAcT-II 両方の活性を持つ。その後, ウロノシル 2-O-硫酸基転移酵素 (UST) , コンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素-1 (C4ST-1) , コンドロイチン 6-O-硫酸基転移酵素-1 (C6ST-1) による硫酸化を経て, 成熟 CS 鎖ができる。DS 鎖については, ChSy ファミリーによって [GlcA-GalNAc]_n の糖鎖骨格が形成された後, または, その反応の途中で, DS エピメラーゼ (DSE) により, GlcA 残基の C5 位のカルボキシル基が異性化し, イズロン酸 (IdoA) となる。これにより, DS の 2 糖配列 [IdoA-GalNAc]_n が形成される。その後, 主としてデルマトン 4-O-硫酸基転移酵素-1 (D4ST-1) による GalNAc 残基の 4 位硫酸化 (一部はウロノシル 2-O-硫酸基転移酵素 (UST) による IdoA の 2 位硫酸化も) による修飾を受けて, 成熟した DS 鎖が合成される。

図3

LM x100

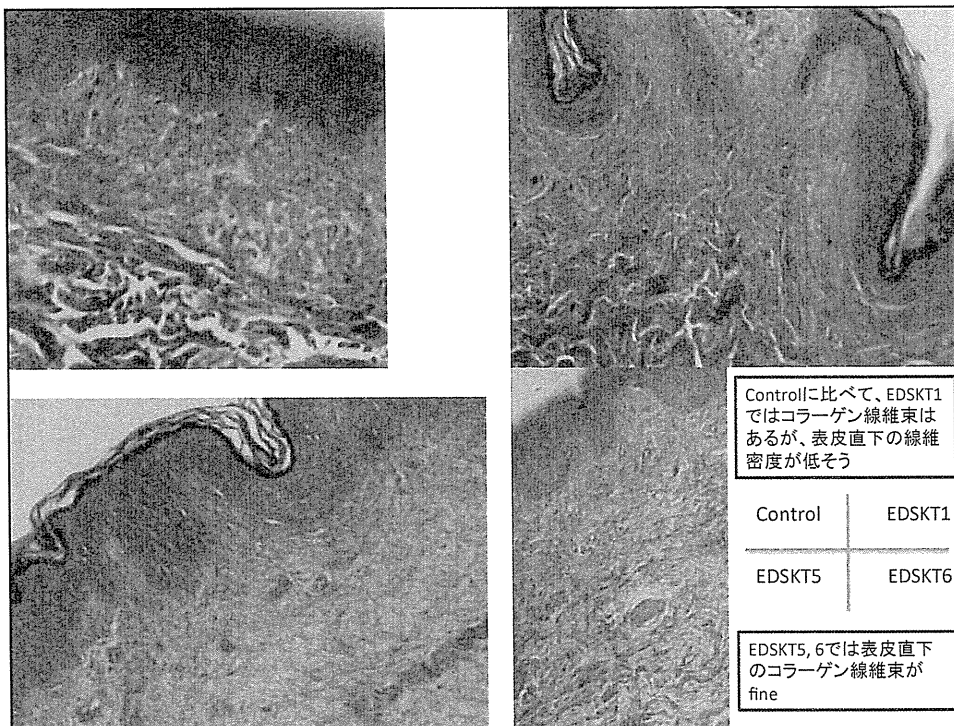
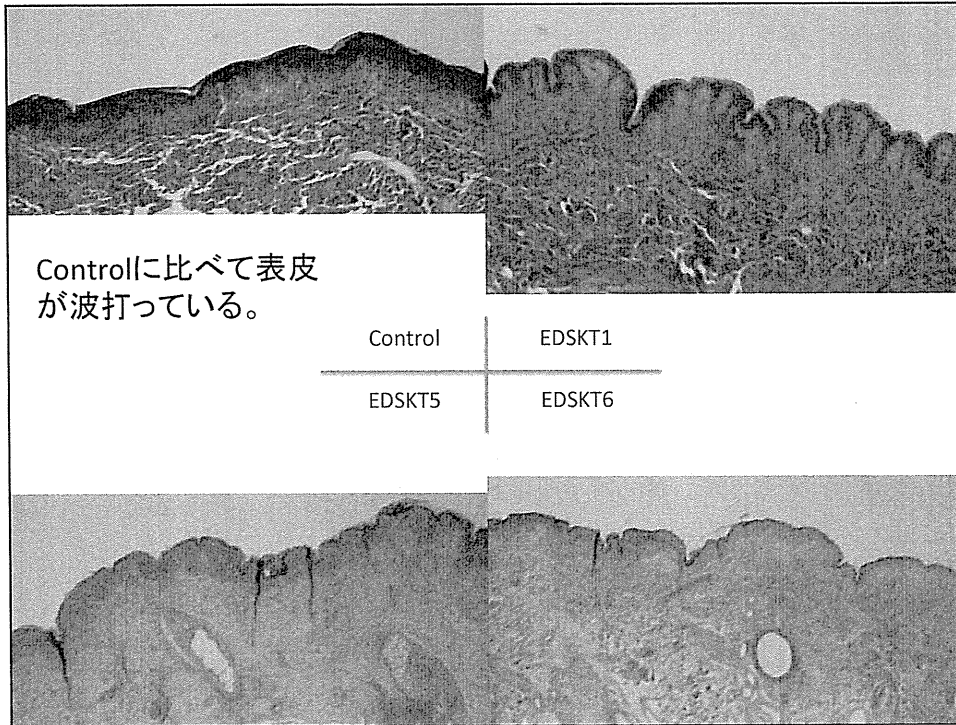


EM x30k

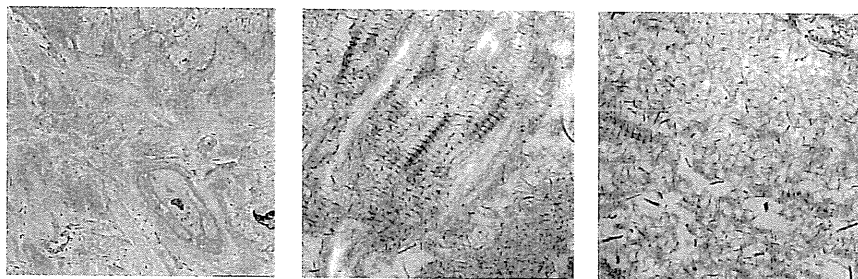


EDSKT5

Control



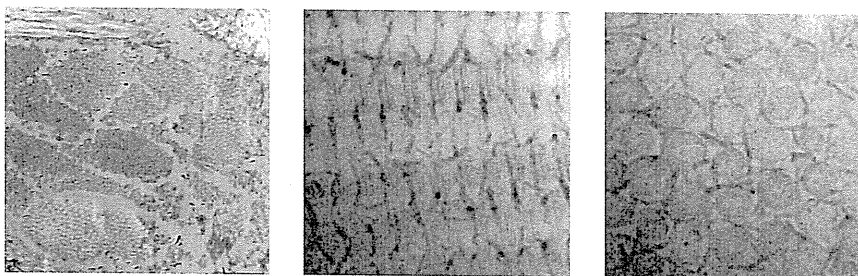
EDSKT1 真皮表層



真皮表層はコラーゲン線維は細く、疎に配列する。

コラーゲン細線維の配列に関与するデコリンの「ひげ」は比較的長い。

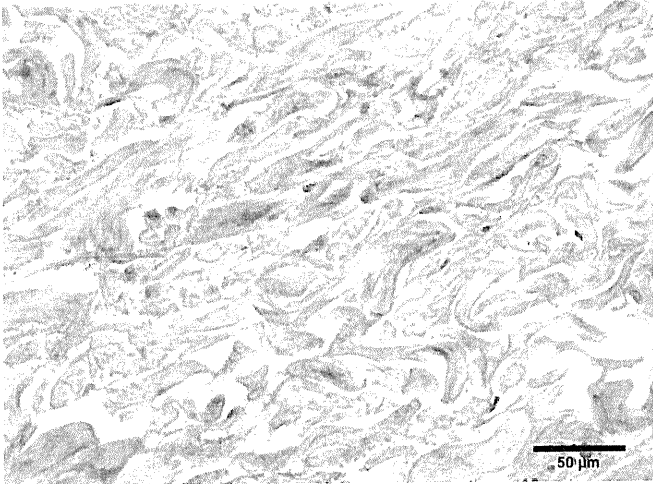
EDSKT1 真皮深層



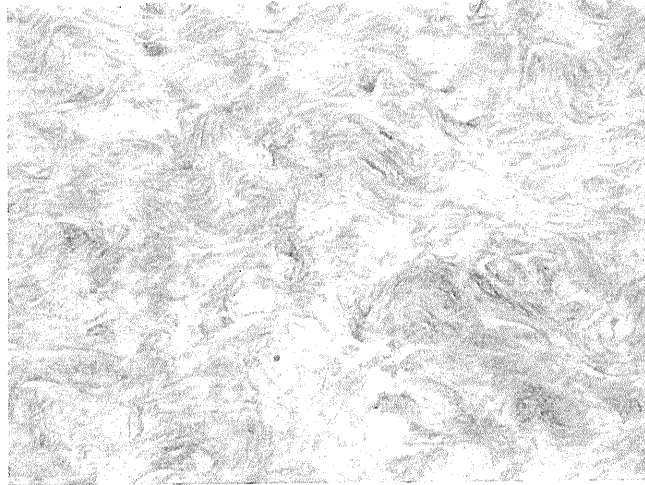
真皮深層は、密な線維性結合組織でできている。
太いコラーゲン細線維の束が密な網工を形成する。
デコリンの「ひげ」は短い。

CB染色で電子染色により濃く染まったデコリンは、コラーゲンの規則的バンドパターンの特定の位置に付く。

Summary



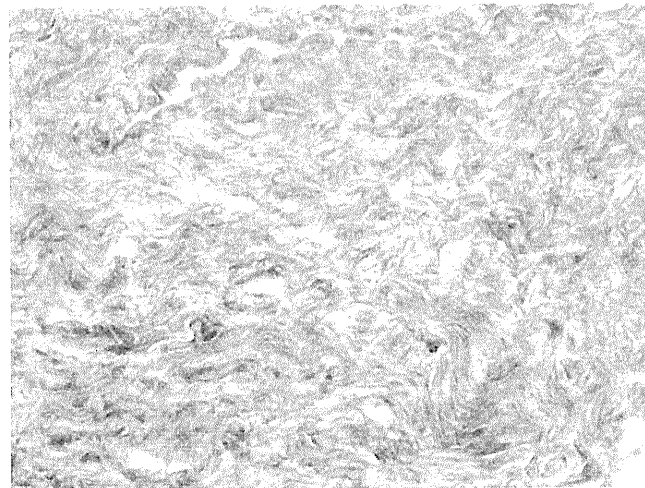
Control 14F upper arm



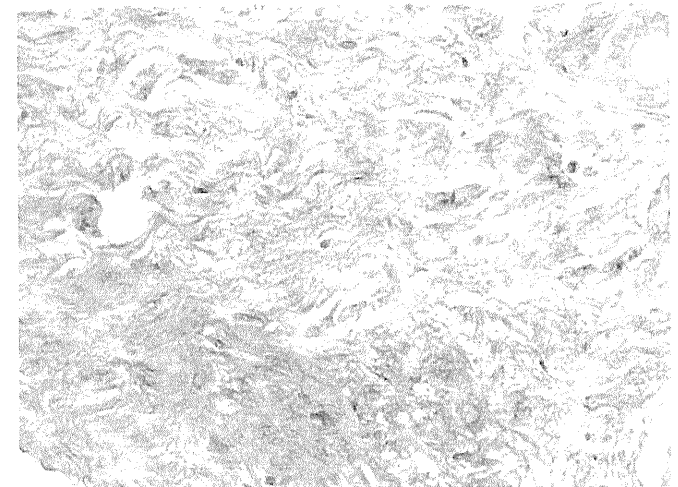
EDSKT1 16F abdomen



EDSKT5 19F upper arm



EDSKT1 18F back



EDSKT6 4F upper arm

表5. D4ST-1欠損症患者の臨床的特徴(続き)

系 患者	Urogenital		眼科				発達		成長		成長										引用文献					
	腎(膀胱)結石 停留精巣	その他	乳房発育	斜視	屈折異常	線内麻/眼任上昇	その他	聴覚異常	脳室拡大異常	粗大運動	粗大年齢	精神遅滞	在胎強敵	出生時身長 (centile or SD)	出生時体重 (centile or SD)	出生時頭圍 (centile or SD)	出生後計測年齢1	身長 (centile or SD)	体重 (centile or SD)	頭圍 (centile or SD)		出生後計測年齢2	身長 (centile or SD)	体重 (centile or SD)	頭圍 (centile or SD)	
ATCS																										
1 1				+					拡大	+	不可	+	満期				3.5y	25-50th	50th	50th					Dündar et al., 1997	
2				+		+			左右差	+		+	満期				1.5y	50th	10th	10-25th	15y	25-50th	<3rd		Dündar et al., 2010	
3				+													6y	10-25th	<3rd						Sonoda and Kouno, 2000	
2 4	+	水腎症											39週	-0.6	-0.9	-0.8	4y2m	-3.9	-1.8	-0.9						Sonoda and Kouno, 2000
5	+	水腎症, そけいヘルニア											38週	-1.6	-1.3	-0.5	7m	-2.1	-1.4	-1.1						Sonoda and Kouno, 2000
3 6	+	馬蹄腎							拡大				32週	25th	10th	25th									Janecke et al., 2001	
7	+			+					左右差	-			38週	50th	25th	50th	8y	10-25th	<3rd						Dündar et al., 2001	
4 8																										
9																										
10																										
11	+	そけいヘルニア							拡大, 左右差								3m	<3rd	3-10th	10th						Dündar et al., 2001
EDSKT																										
1 1		膀胱拡張, 不随意収縮, 反復性尿路感染症	-	+	遠視	-	小角膜	+		+	2歳	+	42週	-0.1	-1.3	-1.0	7y	+0.8	-1.0	±0	16y	+0.3	-0.4	+0.2		Kosho et al., 2010
2 2	+	弛緩性膀胱, 反復性尿路感染症	-	+	近視, 乱視	+		+		+	不可	-	満期		-2.0		15y	-3.2								Kosho et al., 2010
3 3	+	性腺機能低下症		+	近視, 乱視	-	小眼球	+		+		-	40週	+1.3	+0.5	+0.8	30y	+1.2	-1.7							Kosho et al., 2010
4 4				-	-	-	網膜剥離	-				-					23y	-0.4	-2.4							Kosho et al., 2010
5 5	+	初潮遅延, 生理不順	-	+	近視, 乱視	+		-		+	2歳2月	-	39週	-1.1	-0.4	+1.0	19y	-0.1	-0.8							Kosho et al., 2010
6 6				+	近視, 乱視	+		+		+	1歳5月	-	41週	-1.2	-0.5	-0.6	4y	-1.2	-1.3	-0.9						Kosho et al., 2010
7 7	+			+	遠視	-				+	2歳	+	38週3日	-1.3	+0.2	+0.4	2y	-2.2	-2.4	-1.2						Shimizu et al., 2011
8 8	+			+				-	拡大	+	2歳6月	-	38週	+0.3	+0.3	-0.5	6y	-0.7	-1.4	+0.1						Shimizu et al., 2011
MCEDS																										
1 1	+			-	近視	+	網膜剥離, 眼球癆	+		+	4歳		42週	±0	-0.67		22y	-2.0		±0						Malfait et al., 2010
2	+	腎下降と尿道狭窄に伴う水腎症		-	近視	+	網膜剥離	+		+	2歳		42週				14y	+0.68		>2.0						Malfait et al., 2010
2 3					近視		小眼球			+			満期		-0.88											Malfait et al., 2010

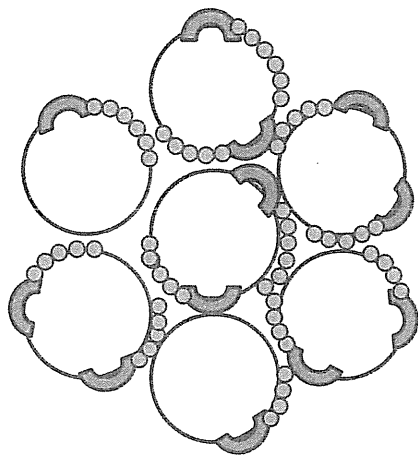
ATCS, adducted thumb-clubfoot syndrome; EDSKT, Ehlers-Danlos Syndrome, Kosho Type; MCEDS, Musculocontractural Ehlers-Danlos Syndrome;

Hy, 遠視; My, 近視; As, 乱視; Enl, 脳室拡大; Asym, 脳室左右差; No, 歩行不可

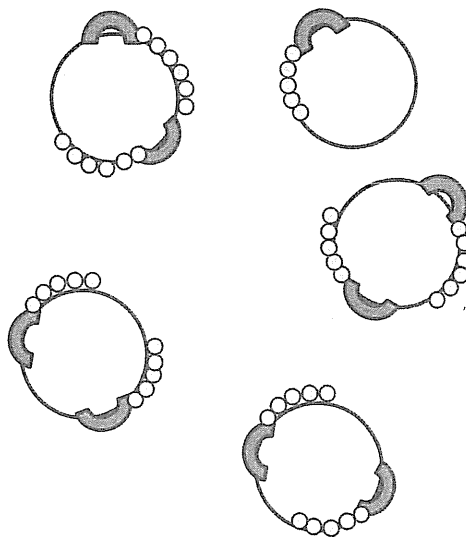
†, IQは7歳2か月時, Porteus testで91, Goodenough testで88であった [Janecke et al., 2001]。‡, 学習障害

図7

A



B



コラーゲン細線維



DCNのコア蛋白



DSからなるDCNのGAG鎖



CSからなるDCNのGAG鎖

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）
 - 簗持淳（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, 旗持淳

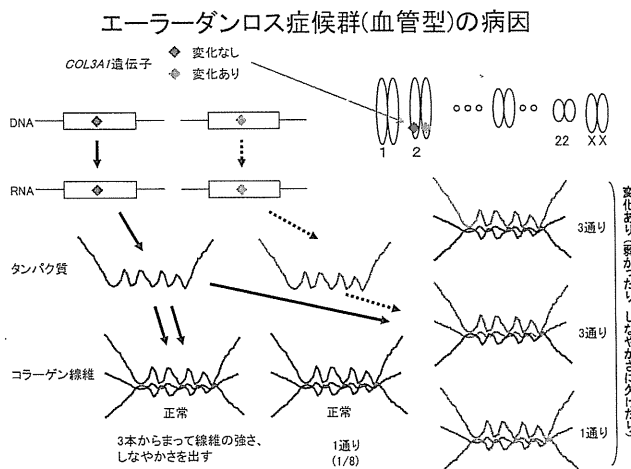
No.14

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 α 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

エーラーダンロス症候群 (血管型) の病因



No.16

難治性疾患克服研究事業による 血管型エーラスダンロス症候群 の実態調査

日本遺伝カウンセリング学会誌
第31巻3号:157-161,2010.

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.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.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.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.22

結果 肺合併症

- 合計 20 例
- 気胸 11 例
- 血気胸 6 例
- 喀血 8 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、喀血）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（癩痕性萎縮を含む）、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（癩痕性萎縮を含む）、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)

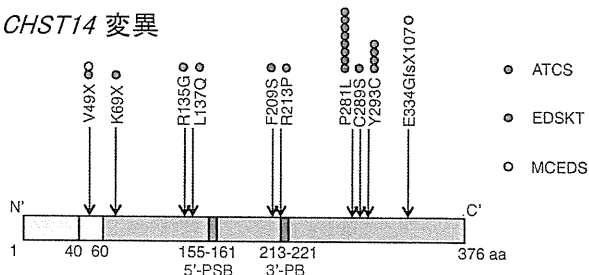
- 原因:
 - コラーゲン修飾酵素 procollagen I N-terminal peptidase の活性低下
 - procollagen I N-terminal peptidase 遺伝子の変化
- 診断:
 - 症状から疑う。
 - 皮膚生検を行い、皮膚そのもの、または培養皮膚線維芽細胞を用いたI型プロコラーゲン α 1鎖、 α 2鎖の生化学検査で確定する。
- 遺伝: 常染色体劣性遺伝

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

CHST14 変異



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ノ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(足の変形)

- 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(脊椎の変形)

- 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、萎縮性癬痕)
- 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)
 - 性尿路感染)
 - MCEDS
 - 水腎症(胃下降、尿道狭窄)
 - ATCS/EDSKT
 - 停留精巢(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)