

信大病院

## 古庄さん学会奨励賞

### 遺伝病 新しい型を発見

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



古庄知己講師

合組織が弱くなる遺伝病「エーラス・ダンロス症候群(EDS)」の新しい型を発見し、原因となる遺伝子や発症の仕組みなどを明らかにした業績が評価された後もよく似た患者に出会い、

された。「患者一人一人の出会いを大切にして地道に取り組んだことが、発見につながった」と受賞を喜んでいる。

EDSの国内の患者数は推定約2万人。古典型、血管型、皮膚脆弱型など六つに分類されてきたが、近年、これらに当てはまらない新型が次々と見つかっているという。

### 「治療法開発につなげたい」

詳しく調べた。その結果、遺伝子の異常で「デルマタン4-O硫酸基転移酵素-1」という酵素がうまく働かず、結合組織のコラーゲン線維を束ねることができなくなり、皮膚や関節、血管などが弱くなることを突き止めた。

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

## 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*)

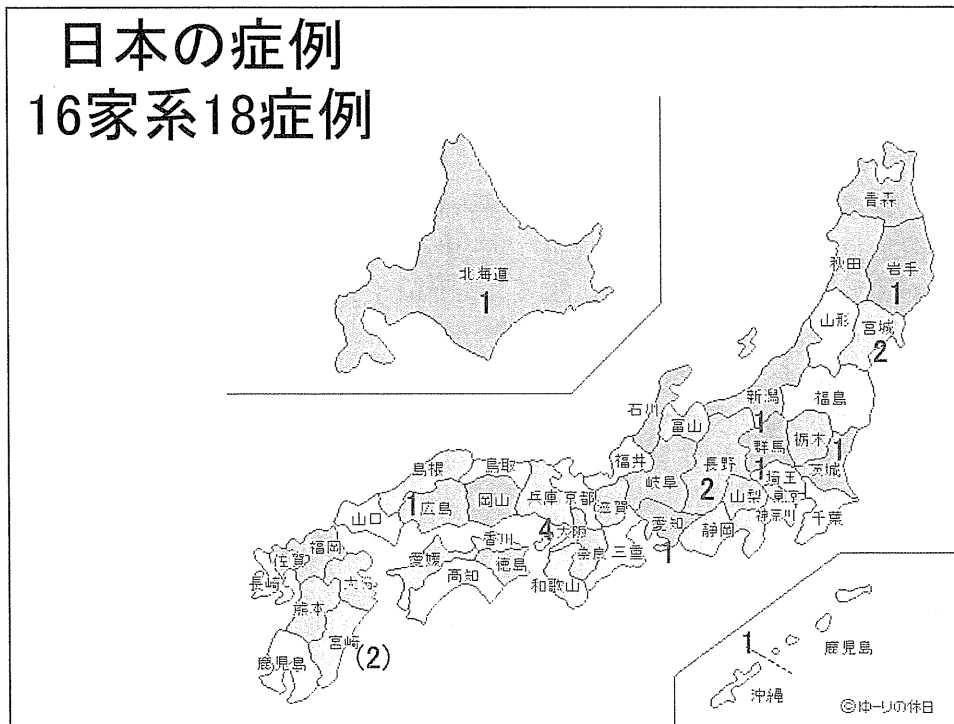
論文報告(in press含む): 17家系26症例

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

## 日本の症例 16家系18症例



## 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

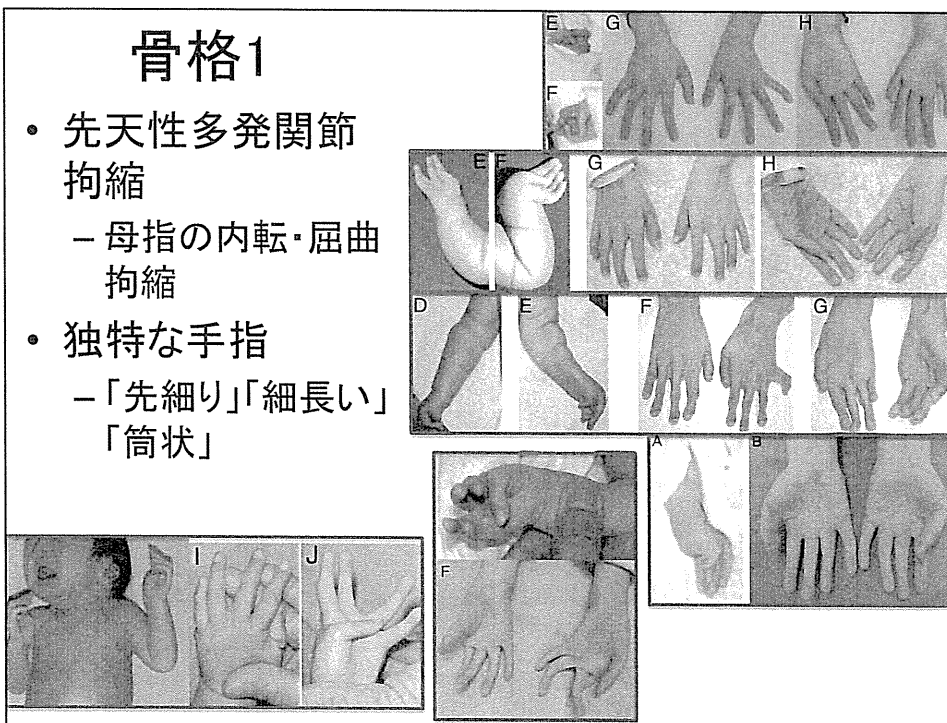
## 顔貌

- 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」



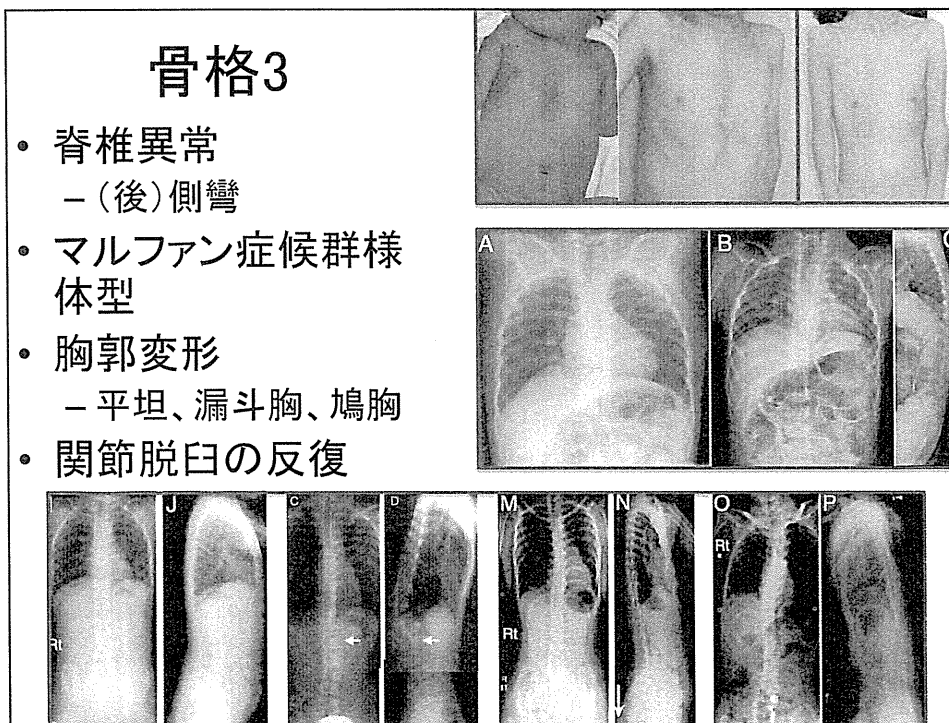
## 骨格2

- 先天性多発関節拘縮
  - 内反足
- 足部変形
  - 外反扁平足

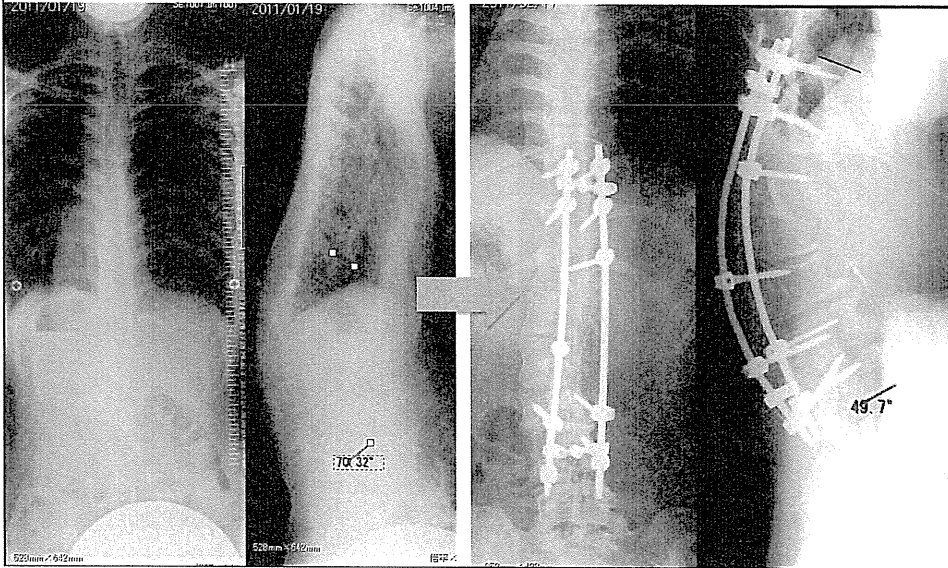


## 骨格3

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

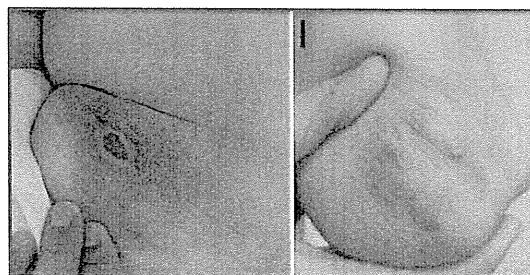
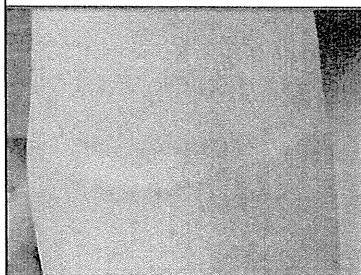
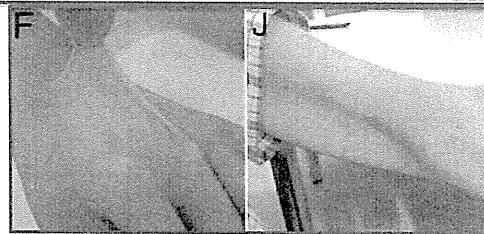
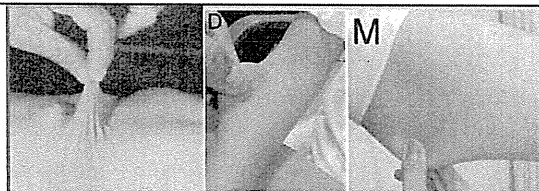


## 後側彎症進行、手術



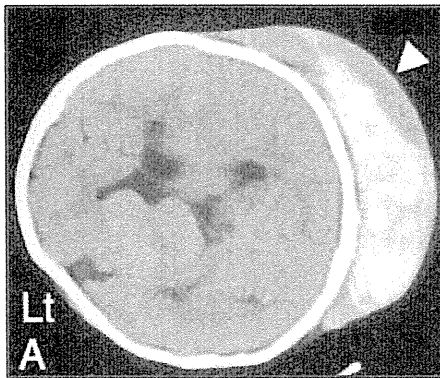
## 皮膚

- 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



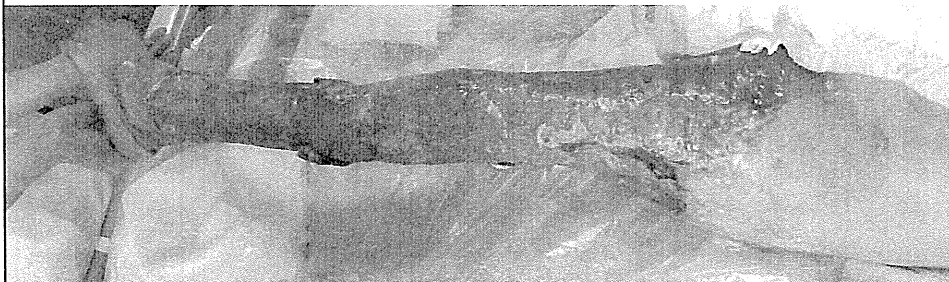
## 巨大皮下血腫

- 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
  - デスマプレッシン(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

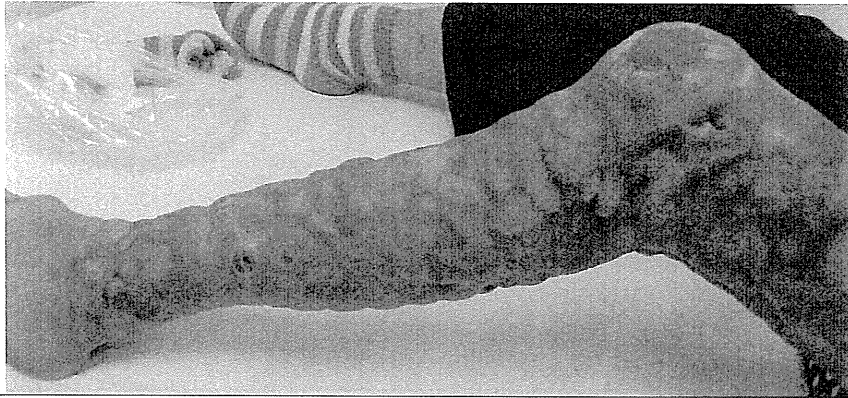
- 18歳女性:
  - 交通外傷により左下肢全体に巨大皮下血腫
  - 広汎性皮膚壊死
    - 正常皮膚がほとんど欠損してしまった状態
  - 下肢切断、生命の危機





## 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

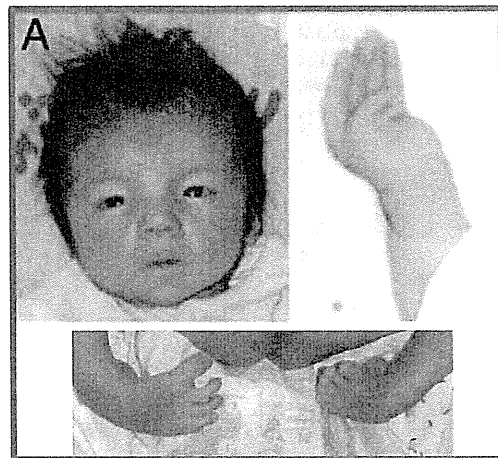
- 筋症状
  - ミオパチー
  - 筋緊張低下
  - 運動発達遅滞
- 呼吸器症状
  - (血)気胸
- 消化器症状
  - 便秘
  - 腹痛
  - 急性重症胃潰瘍
  - 十二指腸閉塞(軸捻転)
  - 共通腸管膜
  - 胃結腸ひだ欠損
  - 特発性小腸捻転
- 泌尿生殖器症状
  - 腎・膀胱結石
  - 水腎症
  - 拡張し、収縮しない膀胱(反復性尿路感染)
  - 水腎症(胃下降、尿道狭窄)
  - 停留精巣(性腺機能低下症)
  - 乳房発育不全

## 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)

## Ⅱ. 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
古庄知己	脱臼，皮膚裂傷を繰り返す30歳女性.		視診・触診でわかる内科疾患の診かたー診断力がアップする厳選症例100問	金原出版	東京	2010	69-70
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
<b>Miyake N, Kosho T,</b> Mizumoto S (equal contribution), Furuichi T, <b>Hatamochi A,</b> Nagashima Y, Arai E, Takahashi K, Kawamura R, Wakui K, Takahashi J, Kato H, Yasui H, Ishida T, Ohashi H, Nishimura G, Shiina M, Saito H, Tsurusaki Y, Doi H, <b>Fukushima Y,</b> Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, <b>Matsumoto N</b>	Loss-of-function mutations of CHST14 in a new type of Ehlers-Danlos syndrome.	Hum Mutat	31(8)	966-974	2010
古庄知己, 渡邊淳, 森崎裕子, 福嶋義光, 籠持淳	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	31(3)	157-161	2010
Shimaoka Y, <b>Kosho T,</b> Wataya-Kaneda M, Funakoshi M, Suzuki T, Hayashi S, Mitsuhashi Y, Isei T, Aoki Y, Yamazaki K, Ono M, Makino K, Tanaka T, Kunii E, <b>Hatamochi A</b>	Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome.	Br J Dermatol	163(4)	704-710	2010
Okita H, Ikeda Y, Mitsuhashi Y, Namikawa H, Kitamura Y, Hamasaki Y, Yamazaki S, <b>Hatamochi A</b>	A novel point mutation at donor splice-site in Intron 4 of type III collagen gene resulting in the inclusion of 30 nucleotides into the mature mRNA in a case of vascular type of Ehlers-Danlos syndrome.	Arch Dermatol Res	302	395-399	2010
Sadakata R, <b>Hatamochi A,</b> Kodama K, Kagawa A, Yamaguchi T, Soma T, Usui Y, Nagata M, Ohtake A, Hagiwara K, Kanazawa M	Ehlers-Danlos Syndrome Type IV, Vascular Type, Which Demonstrated a Novel Point Mutation in the COL3A1 Gene.	Intern Med	49	1797-1800	2010
Kawabata Y, <b>Watanabe A,</b> Yamaguchi S, Aoshima M, Shiraki A, <b>Hatamochi A,</b> Kawamura T, Uchiyama T, Watanabe A, Fukuda Y	Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome: spontaneous laceration, haematoma and fibrous nodules.	Histopathology	56	944-950	2010

Kimura K, Sakai-Kimura M, Takahashi R, <b>Watanabe A</b> , Mukai M, Noma S, Fukuda K	Too friable to treat?	Lancet	375	1578	2010
Banyar Than Naing, <b>Watanabe A</b> , Shimada T	A novel mutation screening system for Ehlers-Danlos Syndrome, vascular type by high-resolution melting curve analysis in combination with small amplicon genotyping using genomic DNA.	Biochem Biophys Res Commun	405	368-372	2011
Omori H, <b>Hatamochi A</b> , 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, <b>Miyake N</b> , Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, <b>Fukushima Y</b> , <b>Matsumoto N</b> , <b>Kosho T</b>	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
<b>Kosho T</b> , <b>Miyake N</b> , Mizumoto S, <b>Hatamochi A</b> , <b>Fukushima Y</b> , Yamada S, Sugahara K, <b>Matsumoto N</b>	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, <b>Watanabe A</b> , 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, 簀持 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, 簀持 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

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

# 脱臼，皮膚裂傷を繰り返す 30歳女性

**主訴** 全身の関節が柔らかく脱臼を繰り返す，皮膚が容易に裂ける

**既往歴** 乳児期より右肩の脱臼を反復，幼稚園時より皮膚の裂傷を繰り返す

**家族歴** 同様の症状をもつ者はいない

**現病歴** 妊娠を契機に産科医へ既往歴を伝えたところ，基礎疾患の評価を行うことを勧められ，当院の総合診療科を受診した。

**現症** 身長158 cm，体重55 kg，脈拍65/分整，血圧95/62 mmHg。前額部，両膝・前脛骨部に薄くしわの多い癍痕（萎縮性癍痕）あり。皮膚はビロードのように柔らかく，手背・前腕では明らかな過伸展あり（図1）。また，両母指を前腕につけられ（図2），肘関節の過伸展，反張膝，外反扁平足あり。また，前屈で両手掌を容易に床につけられる。

**検査所見** 【血算】RBC  $412 \times 10^4/\mu\text{L}$ ，Hb 12.3 g/dL，Ht 39.6%，WBC 6,700/ $\mu\text{L}$ ，Plt  $26 \times 10^4/\mu\text{L}$  【化学】TP 7.0 g/dL，Alb 4.5 g/dL，AST 18 IU/L，ALT 15 IU/L，LDH 205 IU/L，Na 140 mEq/L，K 4.0 mEq/L，Cl 105 mEq/L，Ca 9.20 mg/dL，IP 3.5 mg/dL，CK 47 IU/L，BUN 18 mg/dL，Cr 0.65 mg/dL，T-Bil 0.48 mg/dL，CRP 0.08 mg/dL



図1 皮膚の過伸展



図2 手関節の様子

## Q 問題 1

最も可能性の高い疾患を1つ選べ。

- a. Marfan 症候群    b. 筋強直性ジストロフィー    c. Ehlers-Danlos 症候群  
d. 骨形成不全症    e. 皮膚弛緩症

## Q 問題 2

患者へ提供すべき情報を3つ選べ。

- a. 子どもが罹患することはない    b. 心臓血管系の評価が必要    c. 早産になりやすい  
d. 分娩時の会陰部裂傷に注意する    e. 筋力が低下する可能性が高い

A 解答 1 c

**解説と診断** 本患者は組織脆弱性の表れである皮膚の萎縮性瘢痕、ビロードのように柔らかな感触、皮膚・関節の過伸展、反復性関節脱臼などが認められ、臨床的に古典型 Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) と診断される。Marfan 症候群 (MFS), 筋強直性ジストロフィー, 骨形成不全症では皮膚・関節の過伸展を伴わない。

A 解答 2 b, c, d

**解説** 古典的 EDS では皮膚・関節症状の他、留意すべき合併症として、

心血管症状 (僧帽弁逸脱, 大動脈根部拡張), 泌尿器症状 (膀胱拡張, ときに憩室), 消化管症状 (便秘, ときに腸憩室) がある。妊娠はハイリスクとされ、罹患妊婦本人には体重増加に伴う関節への負担, 腹筋への負担 (腹壁ヘルニア), 静脈瘤の増加, 頸管無力症 (流早産の原因となり得る), および分娩前後の出血過多・会陰部裂傷があり得る。胎児への影響としては、常染色体優性遺伝なので胎児は男女を問わず 50% の確率で罹患し、この場合前期破水しやすいために早産のリスクがある。

**視診・触診の要点** 皮膚・関節の過伸展および脆弱性から、先天性全身結合組織疾患を疑う。

表 1 古典型および血管型 Ehlers-Danlos 症候群の診断基準

病型	大基準	小基準
古典型	皮膚過伸展性 広い萎縮性瘢痕 関節過動性	スムーズでベルベット様の皮膚 軟属腫様偽腫瘍 (肘・膝など圧力のかかる部位に生じる瘢痕に付随する肉質の隆起病変) 皮下球状物 (四肢骨の皮下に生じる可動性の小さく固い結節) 関節過動性による合併症 (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
血管型	動脈破裂 腸管破裂 妊娠中の子宮破裂 家族歴	薄く、透けた皮膚 (胸部, 腹部) 内出血しやすい 特徴的顔貌 (薄い口唇・人中, 細い鼻, 大きい眼) 末端早老症 小関節過動性 腱・筋肉破裂 若年発症静脈瘤 内頸動脈・海綿静脈洞瘻 (血) 気胸 慢性関節脱臼・亜脱臼 先天性股関節脱臼 先天性内反足 歯肉後退



EDS は、1/5,000 人程度の頻度で出現し、皮膚・関節の過伸展および全身の結合組織脆弱性を呈する先天性疾患の総称である。原因はコラーゲン自体またはコラーゲンの生合成過程に必要な酵素の遺伝子異常に基づく。6つの主病型のうち古典型および血管型が診療上重要であり (表 1 に診断基準を掲載する), 前者は V 型コラーゲンの, 後者は III 型コラーゲンの遺伝子異常に基づく。顕著な皮膚・関節の過伸展および脆弱性を呈する古典型とは対照的に、血管型では動脈の瘤形成・解離・破裂, 腸管破裂, 子宮などの臓器破裂, 血気胸などの生命にかかわる合併症が多く、両者を鑑別することは診療上大変重要である。血管型の皮膚は薄く皮下の静脈が透見される点特徴的である (図 3)。

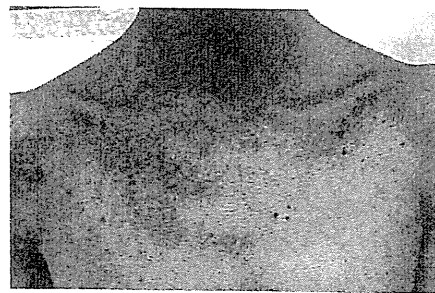


図 3 血管型 EDS 患者の皮膚