

表3 D4ST-1欠損症患者の臨床的特徴

Urogenital		眼科			発達			成長			出生時							引用文献												
腎 (膀胱) 結石 尿管精巣 患者 家系	その他	乳房發育 斜視	屈折異常	緑内障/眼圧上昇	その他	聴覚異常	脳室形態異常	粗大運動	独立年齢	精神遅滯	在胎週数	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					Dundar et al., 1997							
	2		+	+			左右差	+	+	+	満期				1.5y	50th	10th	10-25th	15y	25-50th	<3rd		Dundar et al., 2010							
	3		+												6y	10-25th	<3rd						Sonoda and Kouno, 2000							
2	4	+								-	39週	-0.6	-0.9	-0.8	4y2m	-3.9	-1.8							Sonoda and Kouno, 2000						
	5	+								-	38週	-1.6	-1.3	-0.5	7m	-2.1	-1.4	-1.1												
3	6	+					拡大				32週												Janecke et al., 2001							
	7	+		+			左右差	-		-	38週				8y	10-25th	<3rd													
4	8																						Dundar et al., 2001							
	9																													
	10																													
	11	+	+				拡大, 左右差								3m	<3rd	3-10th	10th												
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	+	IQ	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				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							-	-	-		網膜剝離	-									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	+	網膜剝離, 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	+	網膜剝離	+	+	2歳			42週				14y	+0.68		>2.0					Malfait et al., 2010
	2	3								近視		小眼球	+	+				満期												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カ月時, Porteus testで91, Goodenough testで86であった [Janecke et al., 2001]。¶, 学習障害

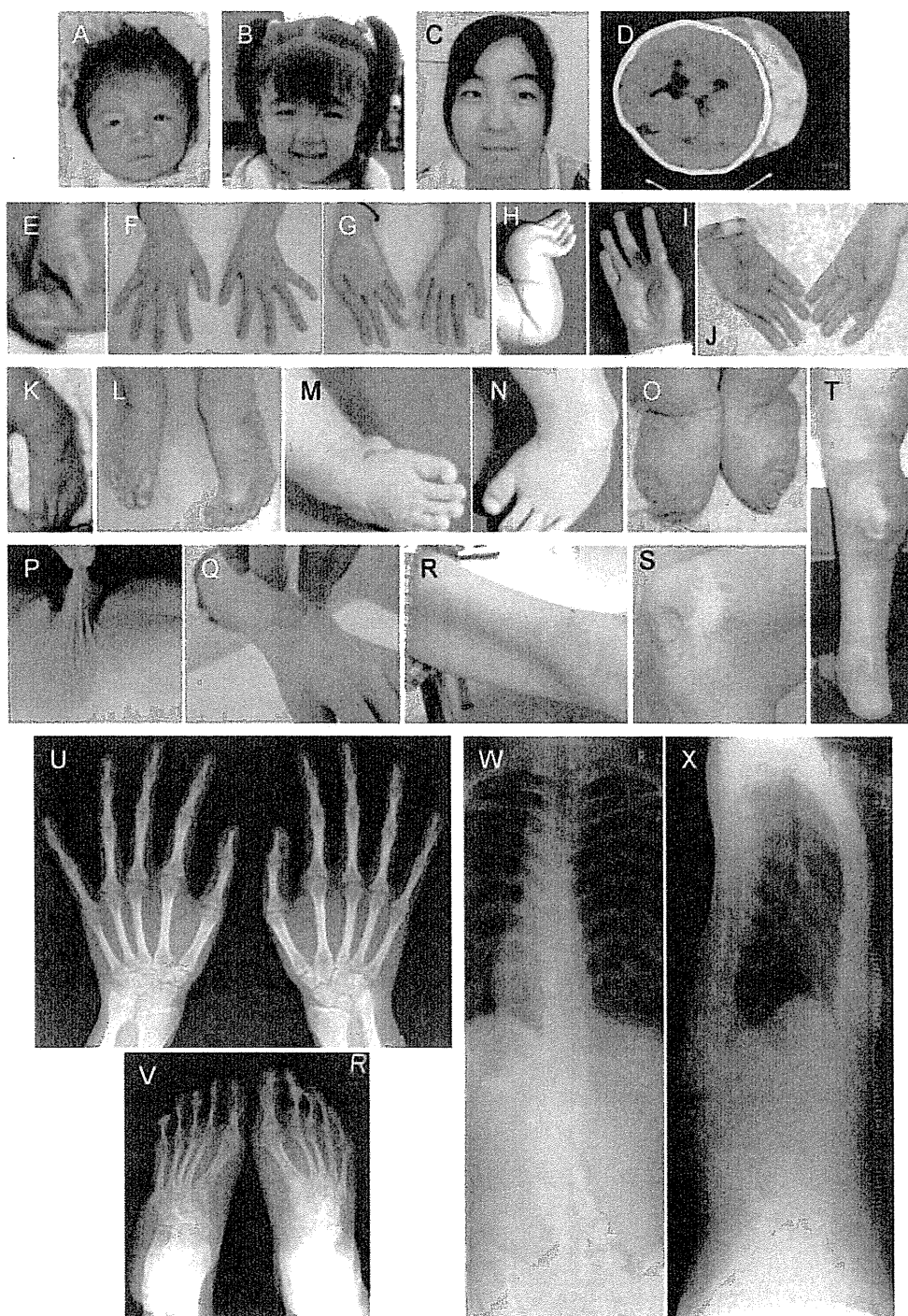


図1 外表写真およびレントゲン写真¹⁴⁾²⁸⁾

EDSKT1: 日齢23 (A, E), 3歳 (B), 6歳 (D), 16歳 (C, F, G, U, V, W, X)。
 EDSKT2: 2カ月 (M, N), 3カ月 (H), 1歳2カ月 (P), 5歳 (I), 28歳 (J, O)。
 EDSKT3: 新生児 (K), 31歳 (L, R, S)。
 EDSKT5: 16歳 (T), 19歳 (Q)。

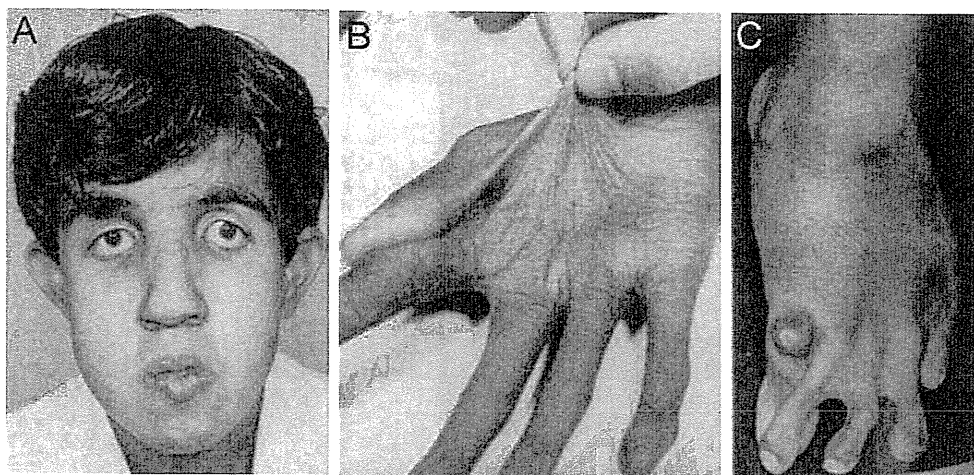


図2 D4ST-1欠損症が疑われる歴史的症例

A, B, C : EDS VI B と分類されてきた Steinmann らが報告した Pakistan 人姉弟例 (写真は弟)¹¹³⁾。

獨協医科大学皮膚科簾持教授の外来に受診、皮膚生検を受けたところであった。その後出会う機会があり、新型 EDS であると確信、入院先の病院に出向き、主治医と情報交換を行うとともに、本人より研究協力の承諾をいただいた。この患者さんの両親も血族結婚であったことが、きわめて重要な意味を持つことになった。

福嶋部長と相談をするなかで、両親が血族結婚の2家系があれば、連鎖解析で遺伝子を単離できるのではないか、ということになった。そこで、先天異常症候群の解析に関して長く共同研究をしてきた横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学の松本直通教授に話を持ちかけた。松本研では、高密度 SNP アレイの登場により、旧来のマイクロサテライトマーカーなどを用いた多型解析では原因遺伝子同定が困難とされていた少数の小家系でも遺伝子単離が可能になりつつあるところであり、快く解析を引き受けて下さることになった。米国で Duane 症候群の遺伝子単離に成功¹⁵⁾し、帰国したばかりの三宅紀子助教(現准教授)が担当することになり、両親血族結婚の2家系を利用した連鎖解析による原因遺伝子単離プロジェクトが動き始めた。あらためて上記3人の患者さんの家族に協力を依頼し、両親、同胞から検体をいただくことができた。

Affymetrix 社の SNP 10K アレイを用いたホモ接合体マッピングにより責任領域を15q15の8.1 Mbに限局 (Lod score 2.885), さらに、その近傍のマイクロサテライトマーカー解析を用いたハプロタイプ解析により責任領域を7.3 Mbにまで狭小化した。同領域に局在する109遺伝子のなかから機能的に関連性の疑

われる7つの遺伝子を選択し、変異解析を行った。2008年秋、ついに原因遺伝子 *CHST14* を突き止めることに成功した。予想どおり、EDSKT2およびEDSKT3はミスセンス変異をホモ接合体で、EDSKT1はミスセンス変異を複合ヘテロ接合体で有していることがわかった¹⁶⁾。 *CHST14* は、デルマトタン4-O-硫酸基転移酵素-1 (dermatan 4-O-sulfotransferase-1; D4ST-1) をコードする遺伝子である (図3)¹⁷⁾。D4ST-1は、プロテオグリカン (proteoglycan; PG) の側鎖であるグリコサミノグリカン (glycosaminoglycan; GAG) を構成するデルマトタン硫酸 (dermatan sulfate; DS) のNアセチルガラクトサミン残基の4位に硫酸基を付加する酵素である (図4)¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。しかしながら、糖鎖修飾酵素であるD4ST-1の異常がどのような機序で全身結合組織の顕著な脆弱性を惹起するのかは、不明のままであった。新規疾患として世界に発信していくには、機能解析が必須であり、解決には時間がかかることが予想された。

その後も新たな患者さんとの出会いが続いた。EDSKT4は、当科の website に相談を持ちかけていただいた札幌医科大学第一内科の石田禎夫准教授、安井寛助教より紹介された。すでに巨大皮下血腫を反復し、特異な骨格症状を有するEDSとして論文発表されていた32歳男性患者さんであった²⁰⁾。後に、本患者さんただ1人がナンセンス変異を持つことがわかり、きわめて重要なケースとなった。EDSKT5は、本症候群の皮膚病理に関する相談に、獨協医科大学皮膚科簾持教授を訪ねたときに出会った患者さんである。当時19歳の彼女は、この土曜日、偶然簾持教授の外来に

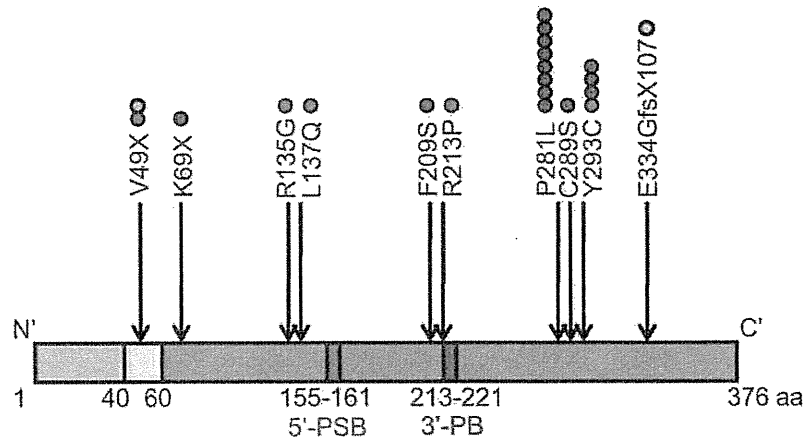


図3 CHST14 遺伝子の構造と変異が検出された部位¹⁶⁾²³⁾²⁹⁾

赤は5'-phosphosulfate binding site (5'-PSB) を、青は3'-phosphate binding site (3'-PB) を示す。水色部分は細胞質部、黄色部分は膜貫通部、桃色部分は管腔部である。矢印はこれまでに報告された変異を示す。赤丸は ATCS において、青丸は EDSKT において、水色丸は MCEDS において検出された変異を示す。

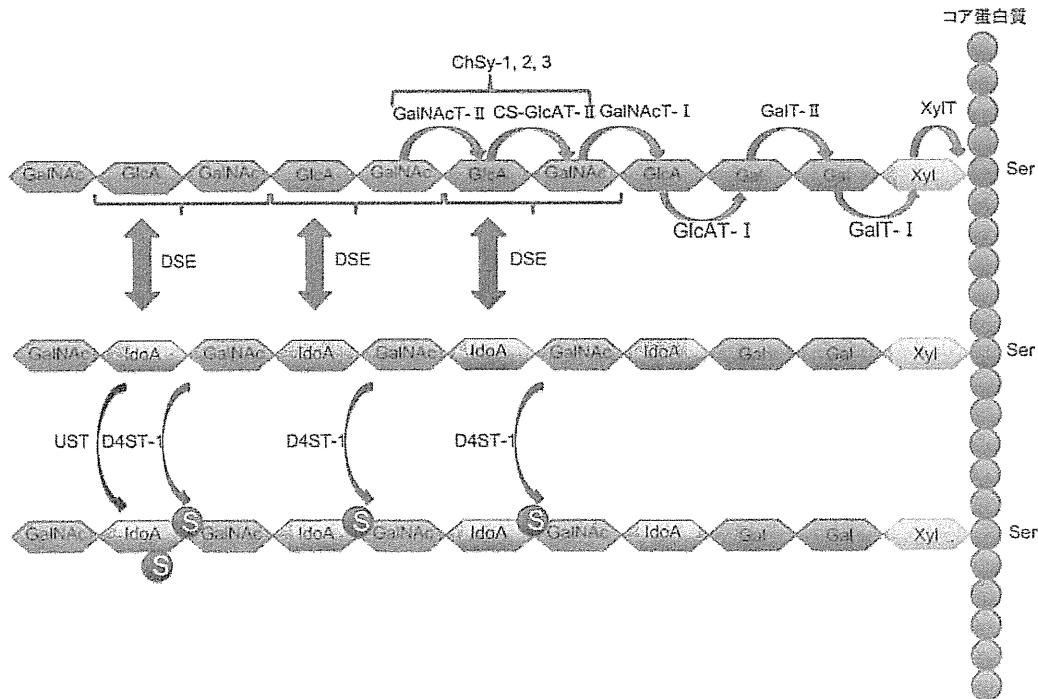
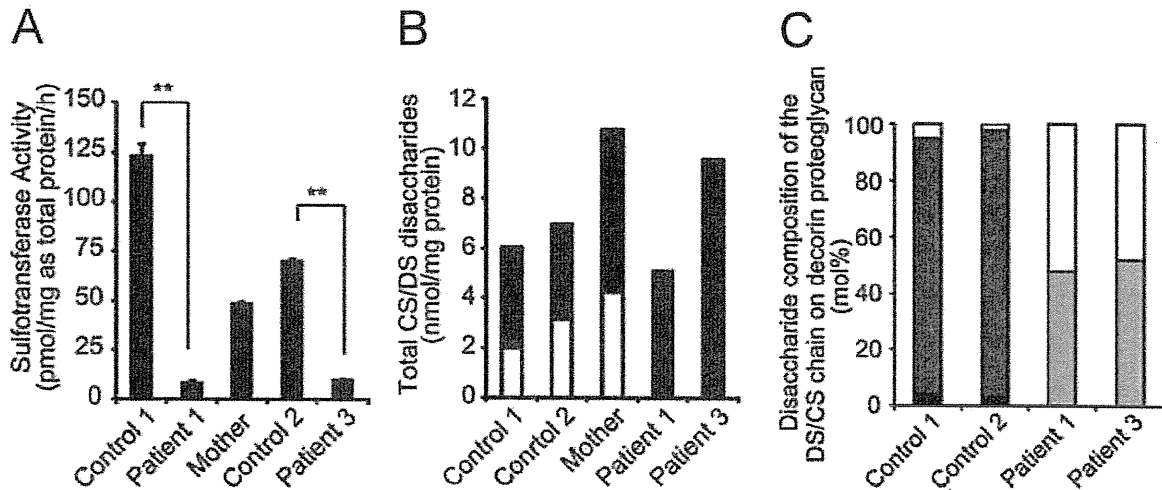


図4 デルマタン硫酸 (DS) の生合成¹⁹⁾

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] 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。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、主としてデルマタン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5 糖鎖分析¹⁶⁾

Patient 1はEDSKT1を、Motherはその母親を、Patient 3はEDSKT3を示す。A：培養皮膚線維芽細胞におけるデルマトンに対する硫酸基転移酵素活性。EDSKT1、EDSKT3の酵素活性は著明に減少し、EDSKT1の母親では半分程度に減少している。B：培養皮膚線維芽細胞中に含まれる全CS/DS量。コンドロイチン硫酸(CS)を黒で、デルマトン硫酸(DS)を白で示す。EDSKT1およびEDSKT3では全てCSになっている。C：デコリン(DCN)のグリコサミノグリカン(GAG)鎖に含まれるCS/DS組成。CS分画の[GlcA-GalNAc(4S)]を白で、[GlcA-GalNAc(6S)]を明るい灰色で示す。DS分画の[IdoA-GalNAc(4S)]を暗い灰色で、[IdoA(2S)-GalNAc(4S)]を黒で示す。正常コントロールではほぼDSであるが、EDSKT1およびEDSKT3では全てCSとなっている。

受診していた。待合室にたたずむ彼女の様子から、新型EDSと直感し、簗持教授に聞いたところ、「実はちょうど相談したいと思っていた患者さんが今日来ている」とのことであった。急遽診察をさせていただき、研究協力の同意を得て、検体をいただくことができた。EDSKT6は当時4歳の女兒である。2009年のEDS患者会に際し、簗持教授から、「今度の会に新型EDS疑いのお子さんに行くから、相談にのってあげてほしい」と伝えられていた。参加したところ、前を通り過ぎた女兒の様子を見て新型EDSと確信、その後かかりつけの病院にうかがい、診察をさせていただき、研究協力の同意を得て、検体をいただくことができた。そして、これら3人すべてにCHST14の変異が検出された。

D4ST-1のクローニングは米国Washington大学病理学のBaenziger博士らの研究チームによって行われたが¹⁷⁾、熾烈なデッドヒートを演じていた¹⁸⁾のが北海道大学大学院先端生命科学研究院プロテオグリカンシグナリング医療応用研究室の菅原一幸教授(当時は神戸薬科大学)らの研究チームであった。菅原教授に、新型EDS患者細胞の機能解析を依頼したところ、快く引き受けて下さり、菅原教授、山田修平准教授、そして水本秀二博士研究員による精緻な糖鎖分析が始まっ

た。D4ST-1酵素活性を調べると、患者由来培養皮膚線維芽細胞ではコントロールに比べて著明に低下していること、保因者であるEDSKT1の母では半分程度に低下していることが明らかになった(図5A)¹⁶⁾。次に、培養皮膚線維芽細胞中に含まれるDSとコンドロイチン硫酸(chondroitin sulfate; CS)の含有量を比較すると、コントロールではDS、CSともに存在したが、患者由来細胞ではDSが消失し、CSのみとなっていた(図5B)¹⁶⁾。さらに、DSを含有する代表的なPGであるデコリン(decorin; DCN)に着目した。DCNはDSからなる1本のGAG鎖を有するが、患者細胞においてはDSが消失し、全てCSになっていた(図5C)¹⁶⁾。DCNは、GAG鎖がコラーゲン細線維(collagen fibrils)間の距離を調節することによって、これを密に束ね(assembly)、細胞外マトリックスを形成するのに重要な役割を果たす²¹⁾²²⁾。DCNが、糖鎖修飾酵素異常とコラーゲン・ネットワークの構築とをつなぐリンクになっている可能性が高まったのである。これを裏付けるには、病理組織所見の解釈が必須と考えられた。簗持教授、三宅准教授と検討を重ね、患者皮膚の電子顕微鏡像において、コラーゲン細線維が正常人のように密に束ねられず、ばらけて存在することを突き止めた(図6)¹⁶⁾。以上から、少なくとも

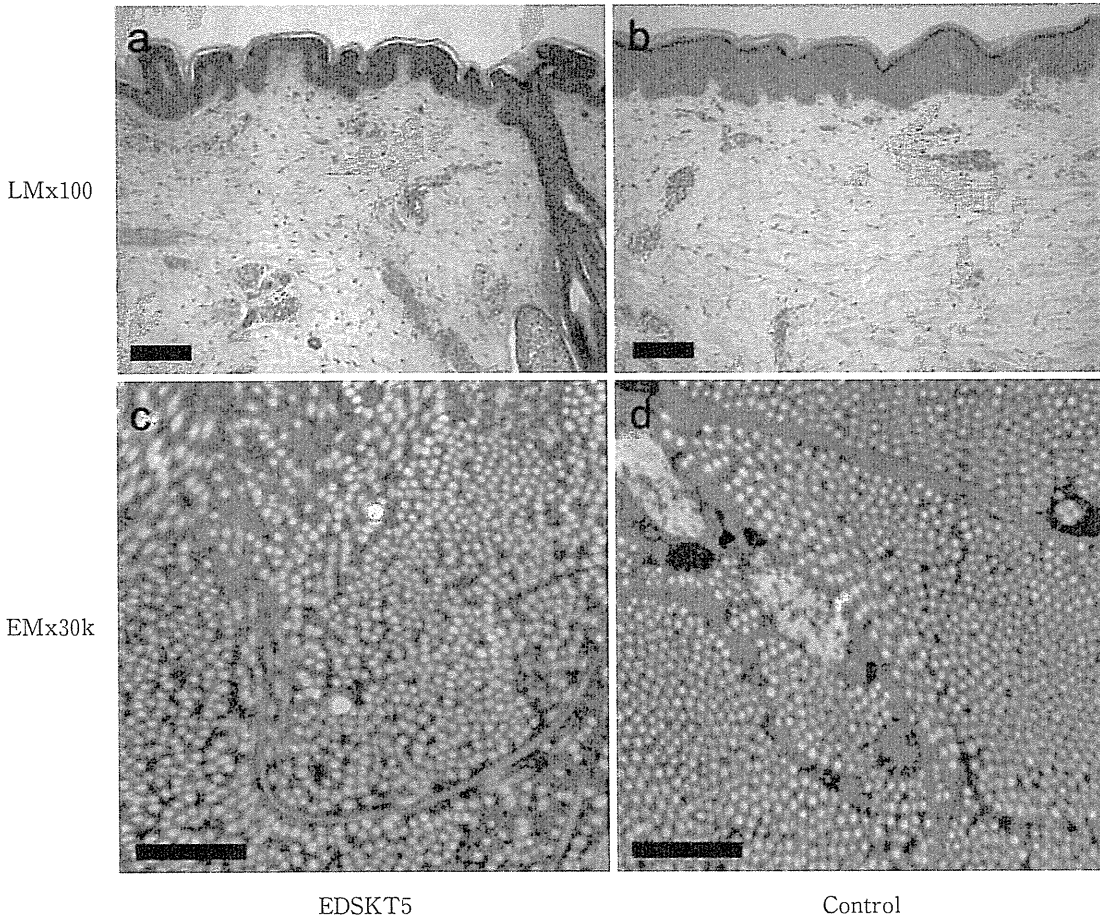


図6 病理解析の結果¹⁶⁾

- a, b: H&E染色による光顕所見(×100)。EDSKT5(a)では、コントロール(b)に比べ、コラーゲン線維束が繊細に見える。スケールバーは500 μmを示す。
- c, d: 電顕所見(×30,000)。EDSKT5(c)では、コントロール(d)に比べ、コラーゲン細線維の径は同等であるが、ばらけて存在していることがわかる。スケールバーは1 μmを示す。

本症候群における進行性結合組織脆弱性の主たる発症機構は「D4ST-1欠損→DCNに付加するGAGの組成変化(DSが消失しCSに置換)→DCNが媒介するコラーゲン細線維のassembly不全」(図7)という病態である可能性が高いと考えた¹⁶⁾。

インパクトの高い研究成果であることを確信し、松本研と協力して投稿の準備をしていた2009年12月11日の朝のことであった。いつものようにアメリカ人類遺伝学会会員に毎月電子配信されてくるAmerican Journal of Human Genetics誌の目次にD4ST-1の文字を見つけた。CHST14の変異に基づくD4ST1の欠損が、内転母指および内反足を特徴とする新しい先天性多発関節拘縮症(arthrogryposis)“adducted thumb-clubfoot syndrome(ATCS)”を引き起こすとの報告であった²³⁾。両親血族結婚の3家系を用いたホモ接合体マッピングは全く同じ手法であった。筆頭

著者は世界に先駆けて2家系を報告した²⁴⁾²⁵⁾トルコErciyes大学遺伝学のDündar教授、遺伝子解析を行ったのは責任著者で1家系の報告をしていた²⁶⁾オーストリアInnsbruck医科大学小児科のJanecke教授らのチーム、そして糖鎖解析を行ったのはまたもやBaenziger教授らのチームであった。新しいarthrogryposisとして報告されていた日本人兄弟例も含まれていた²⁷⁾。我々は、幼児から成人にかけての患者さんを見てきたが、診療においてEDSとの認識がゆるぐことはなかった。出生時には確かに特徴的な手指の内転と内反足を含み多発関節拘縮を呈しており、一時的にarthrogryposisと診断された患者さん、arthrogryposisの1つFreeman-Sheldon症候群と診断された患者さんはいたが、ATCSは全くノーマークであった。我々の発見した新型EDSとATCSが同一疾患か否か、これにより、我々の知見の価値が決まると

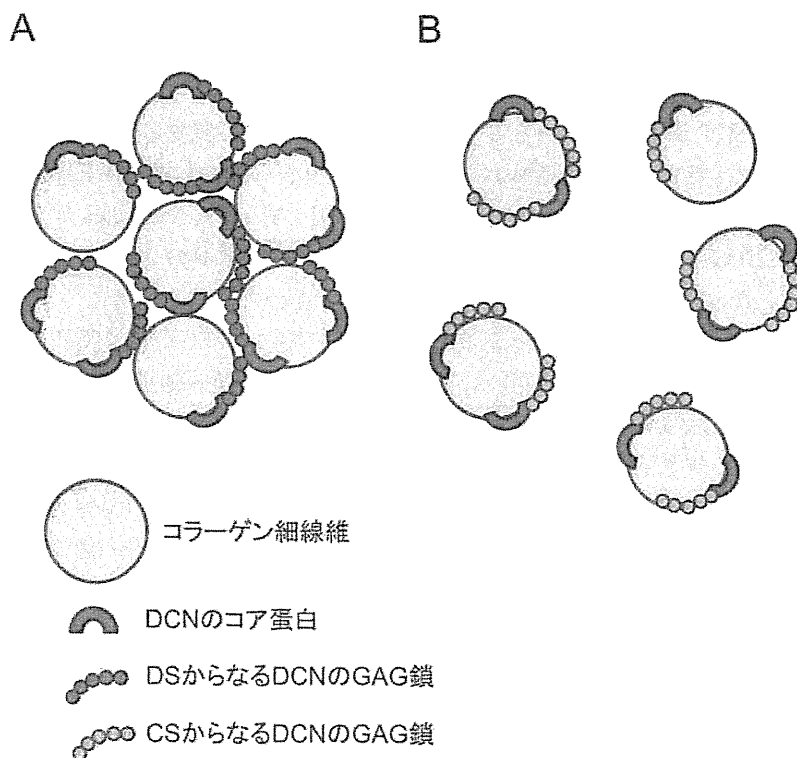


図7 推定される進行性結合組織脆弱性の発症機構

A: 正常。B: D4ST-1欠損症。D4ST-1欠損に基づきデコリン (DCN) に付加するグリコサミノグリカン (GAG) 鎖の組成変化, すなわちデルマトン硫酸 (DS) が消失しコンドロイチン硫酸 (CS) に置換, が生じ, DCN が媒介するコラーゲン細線維の assembly 不全を来すと考えられる。なお, DCN が媒介するコラーゲン細線維の assembly モデルは, Nomura らが提唱するもの²²⁾を示す。

考えられた。Dünder 教授らの論文を精読したところ, 加齢に伴い結合組織脆弱性が明らかになると言及されており, また全く同一の遺伝子変異もあり, 同一疾患といずれは分類される予感があったが, 縦断的な臨床情報が乏しいこと, 皮膚病理組織を正常と解釈したことなどから, 現時点で同一疾患とは結論できないと位置付け, 投稿を急ぐことにした。しかしながら, 新型 EDS が臨床的にどのようなものかをアピールしきれないこと, そしてやはり先行論文があることが影響したのであろう, high impact journals に受理されることはなかった。松本教授, 三宅准教授と話し合いを重ね, 詳細な臨床像を古庄が, 遺伝子単離および機能解析を三宅准教授が別々に投稿し, 同一疾患であるかもしれないがまずは新型 EDS と位置付け, その原因遺伝子を独立して単離したと位置付けた。そしてようやく2010年4月14日に臨床像が American Journal of Medical Genetics 誌²⁸⁾に, 5月25日に病態が Human Mutation 誌¹⁶⁾に受理された。まもなく奇形症候群の世界的データベースである London Dysmorphology Database (<http://www.lmdatabases.com/index.html>)

および POSSUM (<http://www.possu.net.au/>) から, 掲載許可を求める問い合わせがあり, 我々の報告した6例は, 暫定的に EDSKT と称されることになった。

III 疾患概念の確立へ向けて

筆者らの報告にわずかに遅れる形で, EDS を含めた結合組織疾患の研究を長年引っ張ってきたベルギー Ghent 大学病院遺伝学 De Paep 教授と Malfait 先生らのチームから, D4ST-1 の欠損が, EDS VI B に分類されていた2家系 (トルコ人, インド人) 3症例の原因であると報告された。ATCS, EDSKT を含めて同一疾患と位置付けられ, Musculocontractural EDS (MCEDS) との名称が提案された²⁹⁾。

ATCS, EDSKT, MCEDS は同一遺伝子変異に基づくが臨床的には異なる allelic diseases なのか, 同一疾患の家族間または年齢による variability といえるのかを結論付けるためには, ATCS 患者において情報の乏しい学童以降の状況, また EDSKT 患者において情報の乏しい乳幼児期の状況を把握することが

不可欠と考えられた。ちょうどその折，埼玉県立小児医療センター遺伝科清水健司先生，大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科岡本伸彦部長から，それぞれ2歳，6歳の新たなEDSKT患者さんがいることをうかがった。そこで，この2症例の臨床経過および身体所見に関する詳細な記載と，これらを含めこれまでEDSKT，ATCS，MCEDSとして報告された全22症例の包括的レビューからなる論文を作成，疾患概念を確立するものとしてAmerican Journal of Medical Genetics誌に投稿し，先頃出版された³⁰⁾。以下，本論文の内容から本症の全貌を概説する(表2，3)。

① *CHST14* 変異の種類：V49Xが2家系(ATCS，MCEDS)に，K69Xが1家系(EDSKT)に，R135Gが1家系(ATCS)に，L137Qが1家系(ATCS)に，F209Sが1家系(EDSKT)に，R213Pが1家系(ATCS)に，P281Lが8家系(EDSKT)に，C289Sが1家系(EDSKT)に，Y293Cが4家系(ATCS，EDSKT)に，E334GfsX107が1家系(MCEDS)に検出された(図3)。

② 顔貌上の特徴：出生時～乳児早期，ATCS，EDSKT，MCEDSともに，大きい大泉門，眼間分離，小さく，垂れ下がった(斜下)眼瞼裂，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が認められた(図1A，B)。学童期以降，EDSKTにおいては，下顎が突出した細長い顔になり，左右非対称さも伴っていた(図1C)。この特徴は，ATCSの年長児例(6歳，8歳，15歳)およびMCEDS(21歳)においても認められた。ATCSの日本人同胞例においては，それぞれ口唇口蓋裂，粘膜下口蓋裂が認められた。

③ 骨格系の特徴：先天性多発関節拘縮は，ATCS，EDSKT，MCEDSいずれにおいても必発症状であった。とりわけ，母指の内転および屈曲拘縮，内反足が特徴的であった(図1E，H，K，M，N)。その後手指は，「先細り」「細長い」「筒状」などと表現される独特な形態を呈した(図1F，G，I，J)。EDSKTにおいては，手指の動きの異常(II-V指のDIP関節，母指のIPおよびMP関節の屈曲・伸展ができない。II-V指のMP関節もほとんど屈曲・伸展ができない)が認められる症例もあった。腱の付着異常を呈する症例もあった。小児期，側彎，後側彎といった脊椎異常(図1W，X)，外反扁平足などの足部変形(図1L，O)が生じ，進行した。マルファン症候群様体型，関節脱臼の反復，胸郭変形(平坦，漏斗胸，鳩

胸)も認められた。レントゲン上，EDSKTの5症例において手指骨および中手骨の骨幹狭小化(図1U)が，ATCSの1症例およびEDSKTの4症例において足趾骨および中足骨の骨幹狭小化(図1V)が検出された。「背の高い」椎体がEDSKTの5症例(11歳以上，図1W，X)，MCEDSの1症例において検出されたが，EDSKTの2小児例(2歳)においては検出されなかった。

④ 皮膚の特徴：EDSKT，MCEDSのほとんどの症例が，皮膚過伸展性～弛緩(図1P，Q，R)，内出血しやすい，脆弱性(容易に離開し，萎縮性瘢痕を形成，図1S)，末端早老症ともいえる手掌の深い皺(図1G，I，J)，圧迫への過敏性(上腕での血圧測定が疼痛のためできない)，皮下感染(膿瘍)の反復と瘻孔形成といった皮膚症状を呈していた。過剰な手掌の皺や創部の治癒遅延，内出血のしやすさは，ATCS症例においても認められた。手掌の皺は年齢とともに深くなる傾向にあった(図1G，I，J)。

⑤ 心臓血管症状：EDSKTの7症例が，巨大皮下血腫を経験していた(図1D，T)。これは，しばしば急激に進行し，入院，輸血，外科的ドレナージを要する重篤な出血に至っており，皮下の動脈または静脈の破裂によるものと推測された。出血時間は，ATCSの1症例，EDSKTの1症例において延長していたが，EDSKTの3症例においては正常範囲内であった。ATCSの2症例，EDSKTの2症例が先天性心疾患を有していた(心房中隔欠損が最多で3症例に認められた)。大動脈弁および僧帽弁の逆流を有するEDSKTの1症例は，感染性心内膜炎を併発した。

⑥ 呼吸器症状：EDSKTの3成人症例が，(血)気胸を発症した。

⑦ 消化器症状：EDSKTの7症例，MCEDSの1症例において便秘が，EDSKTの1症例，MCEDSの1症例において腹痛が認められた。ACTSの1症例は共通腸管膜を，別の1症例は胃結腸ひだの欠損および特発性の小腸捻転を呈した。EDSKTの1思春期例は閉塞性イレウスを伴う急性重症胃潰瘍を，2成人例は大腸憩室炎，穿孔を生じた。MCEDSの1症例は，軸捻転に伴う十二指腸閉塞を呈した。

⑧ 泌尿生殖器症状：ATCSの1症例，EDSKTの2症例，MCEDSの2症例において，腎・膀胱結石が認められた。ATCSの2症例，MCEDSの1症例において，水腎症が認められた。EDSKTの2症例において，拡張し，収縮しない膀胱を呈し，尿路感染症を

反復した。MCEDSの1症例では、腎下降と尿道狭窄に伴う水腎症を呈した。ATCSの5症例、EDSKTの3症例において、停留精巣が認められた。そのうち、EDSKTの1症例では、小児期に精巣固定術が行われたが、成人後に性腺機能低下症を呈した。思春期以降の女性症例であるEDSKTの3症例（うち2症例は正常月経、1症例は初潮遅延と月経不順を呈した）、MCEDSの2症例において、乳房発育不全が認められた。妊娠経験のある女性症例はいなかった。

⑨ 眼症状：ATCSの4症例、EDSKTの7症例において斜視が認められた。EDSKTの6症例、MCEDSの3症例において屈折異常が認められた。ATCSの1症例、EDSKTの3症例、MCEDSの2症例において緑内障・眼圧上昇が認められた。EDSKTの2症例、MCEDSの1症例において小角膜、小眼球症が認められ、EDSKTの1症例、MCEDSの2症例において網膜剥離が認められた。

⑩ 耳症状：EDSKTの4症例、MCEDSの2症例において聴覚低下（うちEDSKTの3症例は高音域の低下）が認められた。

⑪ 成長：ACTS, EDSKT, MCEDSのなかで成長データのSD値が得られた症例について検討した。出生時身長は平均-0.5SD, 体重は平均-0.6SD, 頭囲は平均-0.2SDであり、軽度の子宮内成長遅延を呈した。出生後の身長は平均-0.9SD, 体重は平均-1.5SD, 頭囲は平均-0.2SDであり、やせ型で相対的頭囲拡大を伴う軽度の成長遅延を呈した。

⑫ 発達・脳神経症状：ATCSの2症例、EDSKTの7症例、MCEDSの3症例において粗大運動発達遅延が認められた。独歩ができた症例では、開始年齢の中央値は2歳1カ月（1歳5カ月～4歳）であった。EDSKTの1症例（32歳）は、重度の足部変形と筋力低下により支えなしの独歩はできなかった（図10）。ATCSの2症例、EDSKTの2症例が軽度の精神遅滞を呈した。ATCSの1症例は、1.5歳の時点では一般的な精神運動発達遅滞を呈していたが、7歳時のIQは90であった。ATCSの5症例、EDSKTの2症例において、脳CT/MRI上、脳室拡大または左右差が認められた。ATCSの1症例では左の透明中隔欠損が認められた。EDSKTの1症例では脊髄係留が認められた。

比較的重症例が多く含まれ、また観察時期が出生時から幼少期に集中していたATCSは、arthrogryposis syndrome すなわち多発関節拘縮症のカテゴリーとし

てとらえられていた。他方、MCEDSは思春期以降の臨床像からEDSのカテゴリーとしてとらえられていた。我々の見出したEDSKTは年齢の幅が広く（2歳～32歳）、かつ詳細な情報を入手できたことから、出生時、小児期から成人期に至る臨床像の変化を克明に示しており、D4ST-1欠損に基づくこれらの症例が、臨床的にも同一疾患とすることを結論付けるものであった。皮膚・関節の過伸展性、各種組織の脆弱性というEDSの中核症状を持つことから、arthrogryposis syndromeというカテゴリーより、臨床的にEDSとのカテゴリーの方が妥当と考えられた。病因論的にも、進行性の結合組織脆弱性に関しては、「D4ST1欠損→デコリンに付加するグリコサミノグリカンの組成変化（デルマトン硫酸の消失）→デコリンが媒介するコラーゲン細線維のassembly不全」といったコラーゲンの生合成異常と位置付けられ、EDSとの分類が妥当と考えられた。以上から、「D4ST-1-deficient EDS」との疾患名を提案した³⁰⁾。

本論文を投稿した5日後、Human Mutation誌online版のLetter to the EditorsにJanecke教授らの意見が掲載された。Janecke教授らは、ATCS, EDSKT, MCEDSはD4ST-1欠損に基づく臨床的にも同一疾患であること、しかし、EDSとの分類は臨床医にとっても、研究者にとっても混乱をまねくものであると主張した。その根拠は、先天性多発関節拘縮、顔貌上の特徴、口唇口蓋裂、腸の異常、腎の異常、腎結石、筋緊張低下などEDSにおいて通常見られない症状があること、および、分子病態がEDSと異なること、であった。そして、「Dermatan sulfate-deficient adducted thumb-clubfoot syndrome」という疾患名が妥当であると結論付けた³¹⁾。

これに対し、我々は、先の論文を引用しながら、臨床的にも、病因論的にもD4ST-1-deficient EDSとの疾患名が妥当であるとする反論を同誌Letter to the Editorsに投稿し、受理されたところである³²⁾。

IV ま と め

我々を含む世界3グループが独立に発見したATCS, EDSKT, MCEDSは、D4ST-1欠損に基づく臨床的にも同一の疾患である。その症状は、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、EDSの新病型と結論付けられる。本症の進行性結合

組織脆弱性に関する症状(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)は, 「デルマタン硫酸欠乏による, デコリンが媒介するコラーゲン細線維の assembly 不全」により説明可能であるが, 顔貌の特徴, 先天性多発関節拘縮, 先天性心疾患, 脳神経異常など発生異常と位置付けられる症状もある。このことは, D4ST-1欠損に基づくデルマタン硫酸の欠乏状態が, 結合組織の維持のみならず胎児発生においても影響を及ぼしている可能性を示唆している。ATCS, EDSKT, MCEDS を含めた D4ST-1欠損症は, デルマタン硫酸生合成経路において唯一同定されている欠損症であり, デルマタン硫酸がヒト発生および細胞外マトリックス維持にどのような役割を果たすのかを初めて示すモデル疾患であるとして脚光を浴びている³⁹⁾。

筆者は, 小児科をバックグラウンドとする clinical geneticist である。Clinical genetics の醍醐味は, 1人の患者さんとの出会いを大切に, その人生や家族とじっくり向き合いながら, 同時に疾患の本質を臨床的に, また, 病因論的につきつめ, 新たな疾患概念を構築し, 普遍的な生物学的意義を見出し, そして根本的

治療の可能性を探ることにある。筆者は, 幸運にも, 1人の患者さんとの出会いに始まり, 約10年間の歳月をかけて, 様々な専門家との共同研究のなかで, 症例を集積し, そして, 病態を解明することができた。今後も, 学内外の共同研究者・医療者の方々とともに, 患者さんの健康状態や生活の質が少しでもよくなるよう, 本症の病態解明および治療法の開発に, 力を尽くしていきたい。

謝 辞

研究に協力して下さった患者さん, ご家族の方々, そして, 多くの共同研究者の方々に深謝いたします。また, とともに患者さんを診療している医療者の方々, とりわけ運動機能学講座加藤博之教授, 高橋 淳講師, そして形成再建外科学講座松尾 清教授, 杠 俊介准教授, 永井史緒先生には, 心より感謝申し上げます。本研究は, 信州医学振興会医学研究助成 (2005年度), 信州若手研究者萌芽研究支援事業 (2007年度), および厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業 (2009~2011年度) の支援を得て行われた。

文 献

- 1) Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A: The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B (eds), *Connective tissue and its heritable disorders*. Wiley-Liss, pp 431-523, New York, 2002
- 2) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup R: Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 77: 31-37, 1998
- 3) Mao JR, Bristow J: The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *J Clin Invest* 107: 1063-1069, 2001
- 4) Kresse H, Rosthoj S, Quentin E, Hollmann J, Glossl J, Okada S, Tonnesen T: Glycosaminoglycan-free small proteoglycan core protein is secreted by fibroblasts from a patient with a syndrome resembling progeroid. *Am J Hum Genet* 41: 436-453, 1987
- 5) Quentin E, Gladen A, Roden L, Kresse H: A genetic defect in the biosynthesis of dermatan sulfate proteoglycan: galactosyltransferase I deficiency in fibroblasts from a patient with a progeroid syndrome. *Proc Nat Acad Sci USA* 87: 1342-1346, 1990
- 6) Okajima T, Fukumoto S, Furukawa K, Urano T, Furukawa K: Molecular basis for the progeroid variant of Ehlers-Danlos syndrome: identification and characterization of two mutations in galactosyltransferase I gene. *J Biol Chem* 274: 28841-28844, 1999
- 7) Almeida R, Levery SB, Mandel U, Kresse H, Schwientek T, Bennett EP, Clausen H: Cloning and expression of a proteoglycan UDP-galactose: beta-xylose beta-1,4-galactosyltransferase I: a seventh member of the human beta4-galactosyltransferase gene family. *J Biol Chem* 274: 26165-26171, 1999
- 8) Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM, van Haren B, Miller WL, Bristow J: A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 345: 1167-1175, 2001
- 9) Schwarze U, Hata R, McKusick VA, Shinkai H, Hoyme HE, Pyeritz RE, Byers PH: Rare autosomal recessive

- cardiac valvular form of Ehlers-Danlos syndrome results from mutations in the COL1A2 gene that activate the nonsense-mediated RNA decay pathway. *Am J Hum Genet* 74 : 917-930, 2004
- 10) Abu A, Frydman M, Marek D, Pras E, Nir U, Reznik-Wolf H, Pras E : Deleterious mutations in the zinc-finger 469 gene cause brittle cornea syndrome. *Am J Hum Genet* 82 : 1217-1222, 2008
 - 11) Fukuda T, Civic N, Furuichi T, Shimoda S, Mishima K, Higashiyama H, Idaira Y, Asada Y, Kitamura H, Yamasaki S, Hojyo S, Nakayama M, Ohara O, Koseki H, dos Santos HG, Bonafe L, Ha-Vinh R, Zankl A, Unger S, Kraenzlin ME, Beckmann JS, Saito I, Rivolta C, Ikegawa S, Superti-Furga A, Hirano T : The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development ; its involvement in BMP/TGF- β signaling pathways. *PLoS One* 3 : e3642, 2008
 - 12) Giunta C, Elcioglu NH, Albrecht B, Eich G, Chambaz C, Janecke A, Yeowell H, Weis MA, Eyre DR, Kraenzlin M, Steinmann B : Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome—an autosomal recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13. *Am J Hum Genet* 82 : 1290-1305, 2008
 - 13) Steinmann B, Gitzelmann R, Vogel A, Grant ME, Harwood R, Sear CHJ : Ehlers-Danlos syndrome in two siblings with deficient lysyl hydroxylase activity in cultured skin fibroblasts but only mild hydroxylysine deficit in skin. *Helv Paediat Acta* 30 : 255-274, 1975
 - 14) Kosho T, Takahashi J, Ohashi H, Nishimura G, Kato H, Fukushima Y : Ehlers-Danlos syndrome type VIB with characteristic facies, decreased curvatures of the spinal column, and joint contractures in two unrelated girls. *Am J Med Genet Part A* 138A : 282-287, 2005
 - 15) Miyake N, Chilton J, Psatha M, Cheng L, Andrews C, Chan WM, Law K, Crosier M, Lindsay S, Cheung M, Allen J, Gutowski NJ, Ellard S, Young E, Iannaccone A, Appukuttan B, Stout JT, Christiansen S, Ciccarelli ML, Baldi A, Campioni M, Zenteno JC, Davenport D, Mariani LE, Sahin M, Guthrie S, Engle EC : Human CHN1 mutations hyperactivate alpha2-chimaerin and cause Duane's retraction syndrome. *Science* 321 : 839-843, 2008
 - 16) Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, Furuichi T, Hatamochi A, 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, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N : Loss-of-function mutations of *CHST14* in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat* 31 : 966-974, 2010
 - 17) Evers MR, Xia G, Kang HG, Schachner M, Baezinger JU : Molecular cloning and characterization of a dermatan-specific *N*-acetylgalactosamine 4-O-sulfotransferase. *J Biol Chem* 276 : 36344-36353, 2001
 - 18) Mikami T, Mizumoto S, Kago N, Kitagawa H, Sugahara K : Specificities of three distinct human chondroitin/dermatan *N*-acetylgalactosamine 4-O-sulfotransferases demonstrated using partially desulfated dermatan sulfate as an acceptor : implication of differential roles in dermatan sulfate biosynthesis. *J Biol Chem* 278 : 36115-36127, 2003
 - 19) 水本秀二, 菅原一幸 : グリコサミノグリカン合成の微調節メカニズム. 古川綱一, 遠藤玉夫, 岡 昌吾, 本家孝一, 加藤晃一 (編), 糖鎖情報の独自性と普遍性, 蛋白質核酸酵素増刊, pp 1448-1455, 共立出版, 東京, 2008
 - 20) Yasui H, Adachi Y, Minami T, Ishida T, Kato Y, Imai K : Combination therapy of DDAVP and conjugated estrogens for a recurrent large subcutaneous hematoma in Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hematol* 72 : 71-72, 2003
 - 21) Trowbridge JM, Gallo RL : Dermatan sulfate : new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiol* 12 : 117R-125R, 2002
 - 22) Nomura Y : Structural change in decorin with skin aging. *Connect Tissue Res* 47 : 249-255, 2006
 - 23) DüNDAR M, Müller T, Zhang Q, Pan J, Steinmann B, Vodopiutz J, Gruber R, Sonoda T, Krabichler B, Utermann G, Baenziger JU, Zhang L, Janecke AR : Loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 function results in adducted thumb-clubfoot syndrome. *Am J Hum Genet* 85 : 873-882, 2009
 - 24) DüNDAR M, Demiryilmaz F, Demiryilmaz I, Kumandas S, Erkilic K, Kendirch M, Tuncel M, Ozyazgan I, Tolmie JL : An autosomal recessive adducted thumb-club foot syndrome observed in Turkish cousins. *Clin Genet* 51 : 61-

64, 1997

- 25) Dündar M, Kurtoglu S, Elmas B, Demiryilmaz F, Candemir Z, Ozkul Y, Durak AC : A case with adducted thumb and club foot syndrome. *Clin Dysmorphol* 10 : 291-293, 2001
- 26) Janecke AR, Unsinn K, Kreczy A, Baldissera I, Gassner I, Neu N, Utermann G, Müller T : Adducted thumb-club foot syndrome in sibs of a consanguineous Austrian family. *J Med Genet* 38 : 265-269, 2001
- 27) Sonoda T, Kouno K : Two brothers with distal arthrogyriposis, peculiar facial appearance, cleft palate, short stature, hydronephrosis, retentio testis, and normal intelligence : a new type of distal arthrogyriposis? *Am J Med Genet* 91 : 280-285, 2000
- 28) Kosho T, Miyake N, Hatamochi A, Takahashi J, Kato H, Miyahara T, Igawa Y, Yasui H, Ishida T, Ono K, Kosuda T, Inoue A, Kohyama M, Hattori T, Ohashi H, Nishimura G, Kawamura R, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N : A new Ehlers-Danlos syndrome with craniofacial characteristics, multiple congenital contractures, progressive joint and skin laxity, and multisystem fragility-related manifestations. *Am J Med Genet Part A* 152A : 1333-1346, 2010
- 29) Malfait F, Syx D, Vlummens P, Symoens S, Nampoothiri S, Hermanns-Lê, Van Lear L, De Paepe A : Musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome (former EDS type VIB) and adducted thumb clubfoot syndrome (ATCS) represent a single clinical entity caused by mutations in the dermatan-4-sulfotransferase 1 encoding *CHST14* gene. 2010. *Hum Mutat* 31 : 1233-1239, 2010
- 30) Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T : 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* 155 : 1949-1958, 2011
- 31) Janecke AR, Baenziger JU, Muller T, Dündar M : Letter to the Editors. Loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 (*D4ST1/CHST14*) function represents the first dermatan sulfate biosynthesis defect, "Dermatan sulfate-deficient adducted thumb-clubfoot syndrome". *Hum Mutat* 32 : 484-485, 2011
- 32) Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, Hatamochi A, Fukushima Y, Sugahara K, Matsumoto N. 2011. 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* (in press)
- 33) Zhang L, Muller T, Baenziger JU, Janecke AR : Congenital disorders of glycosylation with emphasis on loss of dermatan-4-sulfotransferase? 93 : 289-307, 2010

(H 23. 7. 4 受稿)

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

宮崎県立延岡病院外科¹⁾, 熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科²⁾, 獨協医科大学皮膚科³⁾

緒方 健一¹⁾ 工藤 啓介¹⁾ 土居 浩一¹⁾

大地 哲史¹⁾ 牧野 公治²⁾ 簾持 淳³⁾

TWO EPISODES OF COLON PERFORATION WITHIN A SHORT PERIOD IN A PATIENT WITH
FEATURES OF THE VASCULAR TYPE OF EHLERS-DANLOS SYNDROME

Kenichi OGATA¹⁾, Keisuke KUDO¹⁾, Koichi DOI¹⁾,

Tetsufumi OHCHI¹⁾, Koji MAKINO²⁾ and Atsushi HATAMOCHI³⁾

Department of Surgery, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital¹⁾

Department of Dermatology and Plastic Surgery, Kumamoto University Hospital²⁾

Department of Dermatology, Dokkyo Medical University³⁾

日本臨床外科学会雑誌 第72巻 7号 別刷

(平成23年7月25日発行)

症 例

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

宮崎県立延岡病院外科¹⁾, 熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科²⁾, 獨協医科大学皮膚科³⁾

緒方 健一¹⁾ 工藤 啓介¹⁾ 土居 浩一¹⁾

大地 哲史¹⁾ 牧野 公治²⁾ 簀持 淳³⁾

症例は21歳，女性，2008年2月消化管穿孔の診断で緊急手術施行した。術中所見では糞便充塞による直腸穿孔，汎発性腹膜炎であった。穿孔部で直腸を離断し，S状結腸の単孔式人工肛門を造設した。術後26日目で退院となったが，退院後39日目に人工肛門直下のS状結腸が穿孔を起こし，緊急手術を施行した。術中所見では，硬便充塞で，人工肛門直下で穿孔を起こしていた。短期間のうちに2回自然の大腸穿孔を起こしたこと，さらに術中所見や既往歴から血管や組織，関節の脆弱性を疑わせるものが多かったことにより，基礎疾患の存在を疑い，遺伝子検索を行ったところ血管型 Ehlers-Danlos 症候群と診断された。本疾患は，血管や消化管の結合組織が脆弱となり，動脈破裂，消化管出血・穿孔を起こすと考えられている。本症例のように，若年者で自然に大腸穿孔を起こす症例では，本疾患を疑う必要があり，厳重なフォローが必要であると考えられた。

索引用語：血管型 Ehlers-Danlos 症候群，大腸穿孔性腹膜炎

緒 言

Ehlers-Danlos 症候群(以下，EDS)はコラーゲン代謝異常による遺伝的結合組織疾患の一つであり，このうち血管型 (IV型) は，自然経過で腸管穿孔や動脈性出血を起こすもっとも重篤な型である¹⁾²⁾。今回われわれは短期間に2回大腸穿孔性腹膜炎を起こし，その後の検索により血管型 EDS が診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患者：21歳，女性。

主訴：腹痛。

既往歴：1歳時，腸重積となり，高圧浣腸にて整復された。小学校になると通常日常生活の上で，紫斑を生じやすくなり，時に血腫形成や肉離れを起こし，数回の入院や通院歴があった。また，高校生になると便秘による腹痛にて他院に通院歴あり，浣腸や下剤処方で軽快した。

家族歴：特記事項なし，遺伝的疾患なし。父母，兄

弟に Ehlers-Danlos 症候群と診断されたものはいなかった。

現病歴：2008年2月朝より突然下腹部痛が出現した。同日，当院婦人科へ紹介され，入院となった。骨盤内炎症性疾患の診断にて加療されていたが，CTで腹腔内に遊離ガス像および腹水貯留を認め (Fig. 1)，消化管穿孔の診断で当科紹介され，翌日，緊急手術を施行した。

第1回目手術所見：開腹すると下腹部を中心に便汁による汚染腹水を認め，直腸 RS 部に長軸方向に径約2 cm の穿孔が見られた。糞便充塞による直腸穿孔，汎発性腹膜炎の診断で，穿孔部で直腸を離断し，S状結腸の単孔式人工肛門を造設し，手術を終了した。

第1回目標本写真 (Fig. 2a)：直腸に23×7 mm の縦走穿孔を認めた。

病理組織所見 (Fig. 2b)：組織学的に穿孔部および腸壁は，粘膜下層の浮腫，充血，出血を伴っていたが，好中球，リンパ球，形質細胞など炎症細胞の浸潤はほとんど認めなかった。また，憩室や固有筋層の菲薄化など組織脆弱を示す所見はなく，血管系にも異常を認めなかった。

術後経過は良好で，術後26日目に退院した。しかし

2010年10月15日受付 2011年4月25日採用

〈所属施設住所〉

〒882-0835 延岡市新小路2-1-10

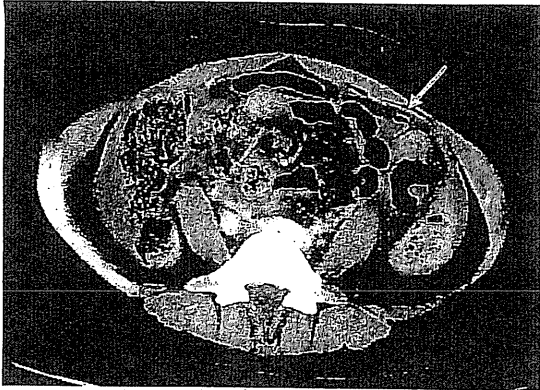


Fig. 1: Enhanced abdominal CT shows fluid collection and free air (arrow).

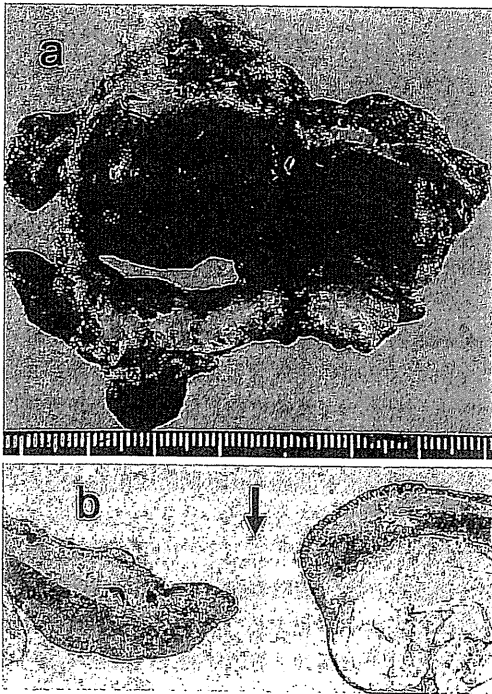


Fig. 2: Perforation was observed at the center of the resected rectal specimen (a). A microscopic view shows perforation (arrow) in the specimen (b: HE staining, $\times 5$).

ながら、退院後39日目の19時ごろ急に腹痛が出現した。激しい痛みとなったため、当院救急受診、腹部エックス線写真上、便が大腸に充満しており (Fig. 3)、人工肛門より水溶性造影剤 (ガストログラフィン®) を注入して造影したところ、CT 上、人工肛門直下の S 状結腸

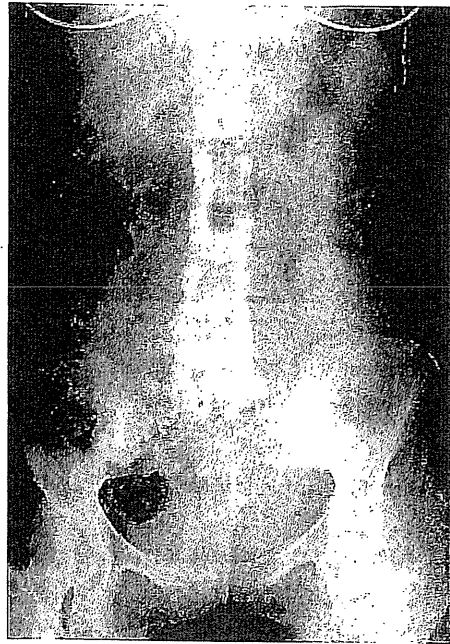


Fig. 3: Plain abdominal X-ray shows impregnation of colon stool, but no signs of free air.

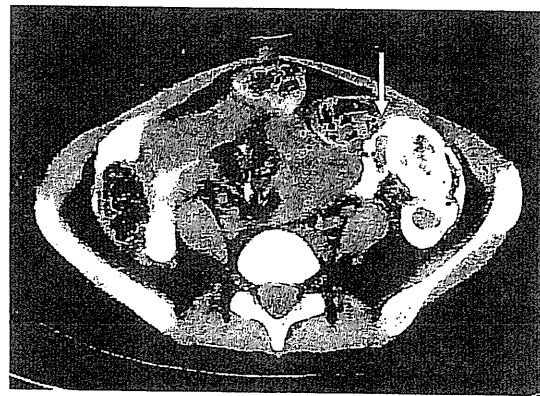


Fig. 4: CT scan after injection of contrast media from the stoma shows leakage at the sigmoid colon under the stoma (arrow).

の穿孔を認め (Fig. 4)、緊急手術を施行した。

第 2 回目手術所見: S 状結腸には硬便が詰まってお
り、人工肛門直下の S 状結腸の壁が穿孔を起こして
いた。穿孔部を含む S 状結腸を切除、切除断端を盲端
とし、横行結腸に双孔式の人工肛門を造設した。術後
は比較的良好で、術後52日目に退院となった。

第 2 回目切除標本: S 状結腸に25×11mm の穿孔を

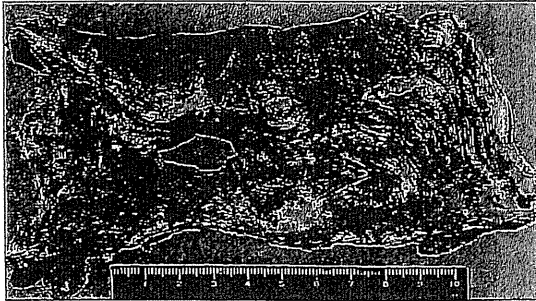


Fig. 5: Macroscopic findings of the resected specimen are consistent with a 25×11 mm diameter perforation.

認めた (Fig. 5)。第 1 回目切除標本と同様の組織所見であった。

術中の操作で容易に組織が損傷し、血管が脆弱であったこと、術後、集中治療室において、マンシエット圧迫や持続的動脈圧測定のための固定で皮下血腫を形成したりしたこと (Fig. 6a, b)、既往歴より学童期より血管や組織、関節の脆弱性を疑わせるものが多かったことにより、先天的な結合組織異常を示す基礎疾患の存在を疑った。熊本大学皮膚科に紹介し、皮膚生検が施行された。生検組織より線維芽細胞を分離培養し、コラーゲン産生能と遺伝子を解析したところ、III型コラーゲンの産生は減少し、cDNA で COL3A1 遺伝子のエクソン41のスキップとゲノム DNA でイントロン41ドナースプライス・サイトの点変異を認めた。これにより、本症例は血管型 EDS と診断された (生化学的、遺伝学的解析は獨協医科大学皮膚科で施行された)⁹⁾。

現在、外来で緩下剤による排便コントロールを行いつつ定期的に外来診察を行っている。以後、大腸穿孔は起こっていない。また、あらためて心エコーや血管の造影 CT を行うも特に異常を認めず、眼科診察でも青色強膜や網膜剝離を認めなかった。

考 察

Ehlers-Danlos 症候群 (以下、EDS) は、皮膚過伸展性、組織脆弱性、関節過動性をその臨床的特徴とする疾患で、現在では Beighton らのサブグループ分類、診断基準が引用されることが多い⁴⁾。サブグループの中で、血管型 (IV型) は動脈破裂や消化管穿孔を若年齢で発症するため、一般的に予後不良とされている。皮膚の脆弱、易出血性を特徴とし、原因としてはIII型プロコラーゲンの異常が報告されている。III型コラーゲンは、消化管、血管に多く存在し、EDS の血管型では、



Fig. 6: Subcutaneous hematomas are present on the patient's forearm (a) and wrist (b).

これらの結合組織が脆弱となり、動脈性出血、消化管出血・穿孔を起こすと考えられている。臨床症状として皮下の静脈が透視できるような薄皮・特徴的顔貌 (とがった鼻、眼球突出)・先端老変症様 (acrogeric)・皮膚の易出血性などが上げられるが、他の型と比べ皮膚の過伸展や関節症状は軽度とされる⁵⁾。消化管出血・穿孔は結腸に多く、自然に結腸穿孔した症例に関しては、結腸全摘除術が施行されることが多い⁶⁾。今回、われわれの症例では2回の手術前とも、EDS の診断がついていなかったため、可及的に穿孔部を切除し、人工肛門を造設した。三度穿孔を起こすようなら、次回の手術では結腸全摘および回腸人工肛門造設を行うべきだと考えられる。

また、麻酔や術後管理についても、血管型 EDS と診断がついていれば、組織の脆弱性や出血性合併症をさけるために厳重な注意を払う必要がある。CV カテーテル挿入のための鎖骨下静脈穿刺で、動脈誤穿刺にて血胸となり、拘束性換気障害や無気肺を合併して長期人工呼吸器管理を必要とすることもある⁷⁾。実際に本症例でも術後マンシエットで上腕に皮下血腫を形成したり、内頸静脈経路で中心静脈穿刺を行った際、ガイドワイヤーが静脈壁を貫き、胸腔内へ迷入したりした。幸い重大な合併症を引き起こさなかったが、術前の診断が重要であり、診断がついていない場合でも、本疾患を疑い、愛護的に操作をする必要がある。

医中誌にて1983年から2010年12月までで「Ehlers-Danlos 症候群」と「消化管穿孔」もしくは「結腸破裂」のキーワードで検索したところ、本邦の報告例 (Ehlers

Table 1. Six cases with perforations of digestive organs associated with Ehlers-Danlos syndrome have been reported in Japan.

Author (year)	Age	Sex	Type of EDS	Perforation sites	Number of perforations	Operation	Prognosis
Nakamura ⁸⁾ (1989)	27	M	IV	Transverse colon	1	Exteriorization	Death
Iwama ⁹⁾ (1989)	61	F	II	Sigmoid colon Ascending colon Descending colon Jejunum	4	Sigmoidectomy Ileo-transversostomy Total colectomy End-to-end anastomosis	Alive
Kito ¹⁰⁾ (1990)	60	F	—	Sigmoid colon	1	Hartmann	Alive
Ishikawa ¹¹⁾ (1997)	22	M	IV	Sigmoid colon	1	Suture of perforation	Death
Taguchi ¹²⁾ (1997)	50	F	—	Transverse colon	1	Hartmann	Alive
Hama ¹³⁾ (2007)	26	M	IV	Transverse colon	1	Total colectomy	Alive
Our case	21	F	IV	Rectum Sigmoid colon	2	Hartmann Sigmoidectomy	Alive

-Danlos 症候群の診断がついていないものや会議録を除く) は本症例を含め、7 例のみであった (Table 1)⁸⁾⁻¹³⁾。これをみると穿孔部は S 状結腸が最も多く、次いで横行結腸が多かった。この理由として S 状結腸や横行結腸は固定されていないため、ねじれが生じやすく腸管壁が圧迫を受けやすいことに起因すると考えられた。

われわれの症例で第 2 回目の大腸穿孔は、人工肛門を造設していたにもかかわらず大腸穿孔を発症している。これは便秘傾向や人工肛門直下腸管の屈曲による腸管内圧の上昇が、穿孔に寄与した可能性のあることが示唆された。

本症例は、若い女性であり、美容上の面からも血管型 EDS の診断がつく前、一時 colostomy 閉鎖を考慮した。しかしながら消化管穿孔を合併した EDS を集計した鬼頭らの報告¹⁰⁾によると、colostomy 閉鎖術 5 回施行中 4 回に再穿孔が認められており、EDS には colostomy 閉鎖術は施行すべきではないとされている¹⁴⁾。

今後は、定期的に循環系の精査を行いながら、より嚴重な排便コントロールと予防的日常生活指導が必要であると考えられる。

結 語

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 例を経験した。

文 献

- 1) 稜川由紀子, 簗持 淳, 呉 京海他: Vascular type Ehlers-Danlos 症候群の 1 例. 臨皮 2003; 57: 237-240
- 2) 下松谷匠, 金 禹瓚, 王子裕東他: 妊娠中に腹部大動脈破裂をきたした Ehlers-Danlos 症候群の 1 例. 日臨外会誌 2002; 63: 1379-1382
- 3) Shimaoka Y, Kosho T, Wataya-Kaneda M, et al: Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. Br J Dermatol 2010; 163: 704-710
- 4) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al: Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Genet 1998; 77: 31-37
- 5) 新海 滋: エーラス・ダンロス症候群. 皮膚臨床 1997; 39: 1081-1085
- 6) Baichi MM, Arifuddin RM, Mantry PS: Gastrointestinal bleeding in a patient with Ehlers-Danlos syndrome: An endoscopic dilemma. Dig Dis Sci 2005; 50: 1342-1343
- 7) 吉富 郁, 又吉康俊, 田村 尚他: 術前に診断されなかった Ehlers-Danlos 症候群 IV 型患者の周

- 術期管理。日臨麻会誌 2003 ; 23 : 175—178
- 8) 中村 肇, 井口靖浩, 新開真人他: 腋窩動脈破裂および消化管穿孔を起こした Ehlers-Danlos 症候群IV型の1例。臨外 1989 ; 44 : 129—132
- 9) Iwama T, Sato H, Matsuzaki T, et al: Ehlers-Danlos syndrome complicated by eventration of the diaphragm, colonic perforation and jejunal perforation—A case report—. Jpn J Surg 1989 ; 19 : 376—380
- 10) 鬼頭秀樹, 柳 善佑, 浅田建蔵他: 結腸破裂をきたした Ehlers-Danlos 症候群の救命例。日臨外会誌 1990 ; 51 : 1519—1526
- 11) 石川隆一, 松本京一, 三上春夫他: S 状結腸穿孔および腸骨動脈破裂を起こした Ehlers-Danlos 症候群IV型の1例。救急医 1997 ; 21 : 986—989
- 12) 田口宏一, 湊 正意, 佐藤富志史他: 横行結腸憩室穿孔をきたした Ehlers-Danlos 症候群の1救命例。砂川病医誌 1997 ; 14 : 45—47
- 13) 濱 公治, 砂田圭二郎, 山本博徳他: 大腸内視鏡施行後に結腸憩室穿孔を来した Ehlers-Danlos 症候群の1例。Prog Dig Endosc 2007 ; 71 : 104—105
- 14) 小崎里華, 大橋博文: Ehlers-Danlos 症候群/Marfan 症候群。小児内科 2001 ; 33 : 798—799

TWO EPISODES OF COLON PERFORATION WITHIN A SHORT PERIOD IN A PATIENT WITH FEATURES OF THE VASCULAR TYPE OF EHLERS-DANLOS SYNDROME

Kenichi OGATA¹⁾, Keisuke KUDO¹⁾, Koichi DOI¹⁾,
Tetsufumi OHCHI¹⁾, Koji MAKINO²⁾ and Atsushi HATAMOCHI³⁾
Department of Surgery, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital¹⁾
Department of Dermatology and Plastic Surgery, Kumamoto University Hospital²⁾
Department of Dermatology, Dokkyo Medical University³⁾

A 21-year-old woman underwent emergency surgery under a diagnosis of intestinal perforation in February 2008. Perforation of the rectum due to stool impregnation was identified, followed by peritonitis. The rectum including the perforation site was resected and a colostomy was made at the sigmoid colon. However, 39 days after discharge, sigmoid colon perforation under the colostomy was found, requiring another emergency operation. The presence of an undergoing illness was suspected because of the two colon perforations in a short period, the ease of intestinal injury and weak arterial tissue found twice intra-operatively, as well as the vulnerabilities of vessels, tissues, and joints on past history. Skin biopsy was performed for pathology and gene analysis. She was diagnosed as having the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. It is necessary to suspect this syndrome in young cases of non-induced colon perforation. Close follow-up is essential after the diagnosis.

Key words : vascular type of Ehlers-Danlos syndrome, colon perforation

症例報告

喀血と気胸を繰り返した血管型 Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) の 1 例

松尾沙緒里 横田 雅史 國井 英治 簗持 淳

臨床皮膚科

第65巻 第6号 別刷

2011年5月1日 発行

医学書院