

Yoneda Y, Hagi noya K, Arai H, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Osaka H, Kato M, <u>Matsumoto</u> N, *Saitsu H	De novo and inherited mutations in the gene encoding a type IV c ollagen $\alpha$ 2 chain (CO L4A2) cause porencep haly	Am J Hum Genet	90 (1)	86-90	2012
Sakai H, Suzuki S, Mizuguchi T, Imoto K, Doi H, Kikuchi M, Tsuru saki T, Saitsu H, Miyake N, Matsu asuda M, * <u>Matsu</u> <u>moto N</u>	Rapid detection of gen e mutations responsibl e for non-syndromic a ortic aneurysm and dis section using two diffe rent methods: resequen cing microarray techn ology and next-generati on sequencing	Hum Genet	131	591-599	2012
Kondo Y, Saitsu H, Miyamoto T, Nishiyama K, Tsuru saki T, Doi H, Miyake N, Re yoo N-K, Kim J H, Yu KS, * <u>Mats</u> <u>umoto N</u>	A family of oculofacio cardiodental syndrome (OFCD) with a novel BCOR mutation and g enomic rearrangements involving NHS	J Hum Genet	57(3)	197-201	2012
Yoneda Y, Saitsu H, Touyama M, Makita Y, Miya moto A, Hamada K, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Ogata K, Nar itomi K, * <u>Matsu</u> <u>moto N</u>	Missense mutations in the DNA-binding/dim erization domain of N FIX cause Sotos-like s yndrome	J Hum Genet	50(3)	207-211	2012
Saitsu H, Osaka H, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, <u>Matsumoto N</u>	A girl with early-onset epileptic encephalopat hy associated with mic rodeletion involving C DKL5	Brain Dev	34(5)	364-367	2012

Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Yamamoto T, Higurashi M, Kawahara N, Kawachi H, Nagasaka K, Okamoto N, Mori T, Koyano S, Kuroiwa Y, Taguri M, Morita S, Matsubara Y, Kure S, * <u>Matsumoto N</u>	Homozygous c.14576G>A Variant of RNF213 Predicts Early-Onset and Severe Form of Moyamoya Disease	Neurology	78	803-810	2012
*Hamdan FF#, Saitsu H# (# denotes equal contribution), Masuko K, Gauthier J, Dobrzeniecka S, Siegelman D, Lacaille JC, Décarié JC, <u>Matsumoto N</u> , Rouleau GA, Michaud JL	Mutations in SPTAN1 in intellectual disability and pontocerebellar atrophy	Eur J Hum Genet	20 (7)	796-800,	2012
Saitsu H#, Kato M# (# denotes equal contribution), Shimono M, Senju A, Tanabe S, Kimura T, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, <u>Matsumoto N</u>	Association of genomic deletions in the STXBP1 gene with Ohtahara syndrome	Clin Genet	81(4)	399-402	2012
Motobayashi M, Nishimura-Tadaki A, Inaba Y, *Kurosho T, Miyatake S, Niimi T, Nishimura T, Wakui K, Fukushima Y, <u>Matsumoto N</u> , Koike K	Neurodevelopmental features in 2q23.1 microdeletion syndrome: Report of a new patient with intractable seizure and review of literature	Am J Med Genet Part A	158 (4)	861-868	2012

Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shinai M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saito H, *Miyake N, *Matsumoto N (*: co-corresponding)	Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome	Nat Genet	44(4)	376-378	2012
*Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, Wada T, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Saito H, Salomons GS, Jakobs C, Aida N, Shinka T, Kuhara T, <u>Matsumoto N</u>	Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness	Mol Genet Metab	106(1)	43-47	2012
Writzl K, Primec ZR, Stražišar G, Osredkar D, Pečarič-Meglič N, Kranjc BS, Nishiyama K, <u>Matsumoto N</u> , Saito H	Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs in a girl with SPTAN1 mutation	Epilepsia	53(6)	e106-110	2012
Saito H, Kato M, Koide A, Goto T, Fujita T, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, <u>Matsumoto N</u>	Whole exome sequencing identifies KCNQ2 mutations in Ohtahara syndrome	Ann Neurol	72(2)	298-300	2012

*Saito H, Kato M, Osaka H, Moriyama N, Horita H, Nishiyama K, Yoneda Y, Kondo Y, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Hayasaka K, <u>Matsumoto N</u>	CASK aberrations in males with Ohtahara syndrome and cerebellar hypoplasia	Epilepsia	53(8)	1441-1449	2012
Miyake N#, Elcioglu NH# (# denotes equal contribution), Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, Takamura K, Cho T-J, Kim O-H, Nagai T, Ohashi H, Nishimura G, <u>Matsumoto N</u> , Ikegawa S	PAPSS2 mutations cause autosomal recessive brachyolmia	J Med Genet	49(8)	533-538	2012
*Terao Y, Saito H, Segawa M, Kondo Y, Sakamoto K, <u>Matsumoto N</u> , Tsuji S, Nomura Y	Diffuse central hypomyelination presenting as 4H syndrome caused by compound heterozygous mutations in POLR3A encoding the catalytic subunit of polymerase III	J Neurol Sci	320(1-2)	102-105	2012
Miyatake S, Miyake N, Doi H, Ogata K, Kawai M, * <u>Matsumoto N</u>	A novel SACS mutation in a Japanese family with atypical phenotype of autosomal recessive spastic ataxia of	Intern Med	51	2221-2226	2012
Yamashita S, Miyake N, <u>Matsumoto N</u> , Osaka H, Iai M, Aida N, Tanaka Y.	Neuropathology of Leukoencephalopathy with Brainstem and Spinal Cord Involvement and High Lactate caused by a homozygous mutation of DARS2	Brain Dev			in press
*Nonoda Y, Saito Y, Nagai S, Sasasaki M, Iwasaki T, <u>Matsumoto N</u> , Ishii M, Saito H	Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to SPTAN1 gene mutation	Brain Dev			in press

Tsurusaki Y, *Saitoh S, Tomizawa K, Sudo A, Aihara N, Shiraihi H, Ito J, Tanaka H, Doi H, Saitsu H, Miyake N, * <u>Matsumoto N</u> (* denotes corresponding)	A DYNC1H1 mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance	Neurogenet			in press
Yoneda Y, Hagiwara K, Kato M, Osaka H, Yokouchi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondou N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori F, Yamazaki A, Subo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, <u>Matsumoto N</u> , *Saitsu H	Phenotype spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly	Ann Neurol			in press
Miyatake S, Murakami A, Okamoto N, Miyake N, Saitsu H, * <u>Matsumoto N</u>	A De Novo Deletion at 16q24.3 Involving ANKRD11 in a Japanese Patient With KBG Syndrome	Am J Med Genet Part A			in press
Miyatake S, Tsuchihashi H, Miyake N, Ohba C, Doi H, <u>Matsumoto N</u>	Sibling cases of Moyamoya disease with different RNF213 genotypes and varying clinical course and severity	J Hum Genet			in press
Tsurusaki Y, Kobayashi Y, Hisano M, Ito S, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, <u>Matsumoto N</u> , *Miyake N	The diagnostic utility of exome sequencing in Joubert syndrome related disorders	J Hum Genet			in press

Higashiyama Y, *Doi H, Wakabayashi M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ohba C, Fukai R, Miyatake S, Koyano S, Suzuki Y, Kuroiwa Y, <u>Matsumoto N</u>	A novel homozygous SCARB2 mutation causes late-onset progressive myoclonus epilepsy without renal failure	Mov disord				in press
*Miyake N, Mizuno S, Okamoto N, Ohashi H, Somehiina M, Ogata K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saitsu H, * <u>Matsumoto N</u> (*: co-corresponding)	KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome	Hum Mut	34 (1)	108-110		2012
Kimura-Ohba S, Kagitani-Shimono K, Hashimoto N, Nabatame S, Okinaga T, Murakami A, Miyake N, <u>Matsumoto N</u> , Osaka H, Hojo K, Tomita R, Taniike M, *Ozono K	A case of cerebral hypomyelination with spondylo-epi-metaphyseal dysplasia	Am J Med Genet Part A				in press
*Miyake N#, Yanoshima S# (# denotes equal contribution), Sakai C, Hatakeyama H, Shiina M, Watanabe Y, Bartley J, Achenkur JE, Wang RY, Chang R, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Ogata K, Goto Y, * <u>Matsumoto N</u>	Mitochondrial complex III deficiency caused by a homozygous UQCRC2 mutation presenting with neonatal-onset recurrent metabolic decompensation	Hum Mut				in press
Kohei Kawakami, and <u>Ken-ichi Matsumoto</u>	Behavioral alterations in mice lacking the gene for tenascin-X	<i>Biol. Pharm. Bull.</i>	34	590-593		2011
<u>Ken-ichi Matsumoto</u>	Phosphorylation of extracellular matrix tenascin-X detected by differential mass tagging followed by nanoLC-MALDI-TOF/TOF-MS/MS using ProteinPilot software	<i>Connect. Tissue Res.</i>	53	106-116		2012

Ken-ichi Matsumoto, Tomoko Maniwa, Tetsuya Tanaka, Kazumi Satoh, Hideki Okunishi, and Teiji Oda	Proteomic analysis of calcified abdominal and thoracic aortic aneurysms	<i>Int. J. Mol. Med.</i>	30	417-429	2012
Teiji Oda, Kouji Shimizu, Akaneru Yamaguchi, Kazumi Satoh, and Ken-ichi Matsumoto	Hypothermia produces rat liver proteomic changes as in hibernating mammals but decreases endoplasmic reticulum chaperones	<i>Cryobiology</i>	65	104-112	2012
Ken-ichi Matsumoto, Kazumi Satoh, Tomoko Maniwa, Asuka Araki, Riruke Maruyama, and Teiji Oda	Noticeable decreased expression of tenascin-X in calcific aortic valves	<i>Connect. Tissue Res.</i>	53	460-468	2012
松本健一	エーラス・ダンロス症候群の原因遺伝子の一つのテネイシンX	臨床化学	42	22-29	2013
松本健一	大動脈弁石灰化と細胞外マトリックス・テネイシンX	<i>Vascular Medicine</i>	9	印刷中	2013

## 知的財産権の出願・登録状況

特開 2011-050284 渡邊淳/島田隆・家族性大動脈瘤の遺伝子変異スクリーニング方法  
・平成 23 年 3 月 17 日

特開 2011-050283 渡邊淳/折茂英生/島田隆・低フォスファターゼ症の遺伝子変異スクリーニング  
方法・平成 23 年 3 月 17 日

PCT/JP2012/83113 松本直通/鶴崎美徳/三宅紀子・コフィンーシリス症候群の検出方法  
・平成 24 年 12 月 20 日

特願 2012-180356・松本直通/三宅紀子・ミトコンドリア複合体 III 欠乏症の確定診断法  
・平成 24 年 8 月 16 日

特願 2012-136 松本直通/鶴崎美徳/三宅紀子・コフィンーシリス症候群の検出方法  
・平成 24 年 1 月 4 日



## XIV 結合組織異常

## 過剰運動症候群

Hypermobility syndrome

Key words: 過剰運動症候群, エーラス・ダンロス症候群, 関節過可動

渡邊 淳  
畠山(三澤)未来  
島田 隆

## 1. 概念・定義

過剰運動症候群 (hypermobility syndrome) は、全身にわたる複数の関節に過可動をきたす症候群である<sup>1,2)</sup>。国際疾病分類において、ICD-9(第9版)では728.5, ICD-10(第10版)では、M35.7(筋骨格系および結合組織の疾患 M35 その他の全身性結合組織疾患)に hypermobility syndrome, 過度(剰)運動性症候群(和文名)の記載がある。関節可動亢進型エーラス・ダンロス症候群 (hypermobility type EDS; 旧分類 III 型) と鑑別が難しく、現在は同一疾患とされている<sup>3)</sup>。

## 2. 疫 学

我が国においての実数は不明である。臨床症状に幅があり、罹患男性が少なく見積もられていることもあり、有病率は予測よりはるかに高くなる。過剰運動症候群は、遺伝性結合組織疾患の中で最も頻度が高いともいわれている<sup>1)</sup>。

## 3. 病 因

過剰運動症候群は、結合組織にかかわる複数の原因による先天異常、遺伝性疾患と考えられるが、原因遺伝子は不明であり座位も明らかにされていない。関節過可動は、エーラス・ダンロス症候群 (EDS) (特に関節(可動亢進)型) やマルファン症候群など他の結合組織疾患にもみられ、類似性がある(表1)。家系内で集積することから、常染色体優性遺伝形式が示唆されている。欧米では、劣性遺伝形式をとる過剰運動症候群の一部は結合組織関連因子であるテネイシ

表1 関節過可動をきたす疾患

エーラス・ダンロス症候群 (EDS) のすべての病型
Marfan 症候群
Loeys-Dietz 症候群
Stickler 症候群
Williams 症候群
Aarskog-Scott 症候群
脆弱 X 症候群
軟骨無形成症と軟骨低形成
骨形成不全症
染色体異常症
Down 症候群
Turner 症候群
Klinefelter 症候群など

ン-X (tenascin X 遺伝子 *TNXB*) 欠損との関連が指摘されているが、症状は古典型 EDS とも重複していることを、近年指摘されている<sup>4)</sup>。

## 4. 病 態

関節の過剰運動に由来する症状と、関節以外の皮膚症状、自律神経などの他の症状を伴うこともある(表2)<sup>5)</sup>。皮膚の弛緩・過伸展は必ずしもみられない。

関節症状は、関節周辺の違和感から全身の複数の関節不安定性(可動域の亢進・関節過可動)による反復性の関節脱臼、亜脱臼、関節の変形へと進行することがある。関節可動亢進は、複数の関節でみられることから、手関節、拇指、肘関節、膝関節、前屈位を指標に点数化した Beighton による判定基準(図1)に基づいている。皮膚の弛緩・過伸展は必ずしもみられず、皮膚

Atsushi Watanabe, Miki Hatakeyama (Misawa), Takashi Shimada: Division of Clinical Genetics, Nippon Medical School Hospital 日本医科大学付属病院 遺伝診療科

表2 過剰運動症候群の臨床像(文献<sup>6)</sup>より引用)

人数		21
女性/男性		18/3
診断時年齢の幅(中央値)		8-58(36)
反復脱臼 (関節部位)	肩	24%
	膝	29%
	手指	14%
	股関節	10%
	手首	5%
	肘	24%
	足首	67%
	顎関節症	57%
皮膚(症状)	裂けやすい	10%
	あざができやすい	72%
	過伸展	33%
頭痛		72%
難聴		24%
循環器		84%
消化器		33-67%

裂傷や癬痕形成はまれであり、関節の過可動が皮膚の症状より顕著となる。関節や四肢の慢性的な痛みを訴えやすく、急性の脱臼や進行性の骨関節炎由来とは異なる慢性的な疼痛が時に身体的、精神的苦痛となりうる。起立時のふらつきや疲労感などの起立性調節障害様症状をきたすことが多く、head-up tilt 試験が有用である<sup>6)</sup>。また、歯周病や顎関節機能不全症候群(temporomandibular joint dysfunction("TMJ syndrome"))を伴うことがある。過敏性腸症候群に代表される機能性腸障害は一般的であり認識されていないこともあるが、約50%に認められる。

## 5. 診断と鑑別診断

過剰運動症候群の診断は、臨床的評価と家族歴に基づいている(表3)<sup>4)</sup>。

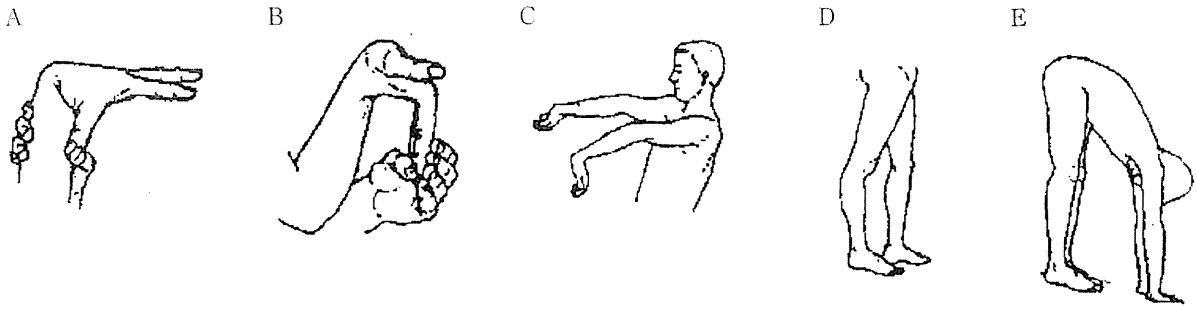
関節過可動は、バイトン(Beighton)スコア(9点満点)を用いて5点以上で診断される(図1)。関節過可動性検査の感度と特異度は、個人の年齢、性別および病歴に依存する。5歳以下の幼児では、身体の柔軟性が強い傾向があるため評価は難しく、女性は一般的に男性より柔軟性が

あり、加齢に伴い身体の柔軟性が失われる傾向がある。また、手術後または関節炎を合併している関節では、しばしば可動範囲は狭くなる。関節過可動はマルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群などの症候性疾患、染色体異常症などでもみられることから、他の明確な原因で診断されている場合は、過剰運動症候群の診断から除外される。家族歴陽性や小基準により過剰運動症候群が強く考慮される際には、上記の関節過可動の既往や複数の関節過可動の存在がバイトンスコア陽性の代わりになる。

皮膚は柔軟で、皮膚過伸展は正常あるいは軽度である。萎縮性癬痕は古典型EDSに特徴的であり、過剰運動症候群にはほとんどない。

急性の脱臼や変形性関節症と関連しない慢性的な疼痛は重大な合併症であり、身体的にも精神的にも負担となる。疼痛の発症時期(早いと青年期、遅くとも60歳代)、部位、期間、質、重症度および治療への応答は様々である。重症度は、診察およびX線検査に基づく関節所見から見込まれる症状よりも大きく、疲労および睡眠障害を頻繁に伴う。慢性疼痛や疲労は、線維筋痛症の大きな特徴であり、慢性疲労症候群を伴う線維筋痛症(慢性疲労症候群もしくは線維筋痛どちらかのみの場合もある)の患者の一部には、過剰運動症候群を基礎疾患としてもつ群もいるかもしれない。関節過可動の出現前や正しい診断の前には、慢性疲労症候群、線維筋痛症、うつ病と診断されていることもある。

一方、過剰運動症候群は関節可動亢進型EDSと共通性があり、EDSと診断されている方も含まれる。一方、古典型EDSの特徴である皮膚の弛緩・過伸展は必ずしもみられないため、皮膚の弛緩・過伸展がなくとも過剰運動症候群は否定できない。特に、関節の手術を行った後、数カ月程度で関節の不安定性が再発する際に過剰運動症候群が疑われる。日本において、過剰運動症候群は周知されていないため、上記に示したEDSなどの結合組織疾患との関連を明確にした対応が重要となる。



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

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

図1 Beightonによる関節可動性亢進 判定基準(文献<sup>2)</sup>より引用)

表3 過剰運動症候群診断基準  
(文献<sup>2)</sup>より引用)

<p>&lt;大基準&gt;</p> <p>1. バイトンスコア4点以上(過去も含め)</p> <p>2. 4カ所以上の複数関節において、3カ月以上続く痛み</p> <p>&lt;小基準&gt;</p> <p>脱臼/亜脱臼(反復性)</p> <p>長身、やせ形、クモ指</p> <p>皮膚の異常: 過伸展、薄い皮膚、紙状の傷跡</p> <p>眼瞼下垂や近眼</p> <p>静脈瘤・ヘルニア・子宮/直腸脱</p> <p>大基準2つまたは大基準1つと小基準2つまたは小基準4つ</p> <p>* 第一度近親者に罹患者がいれば、小基準2つで十分とする</p>
--

## 6. 治療と予後

症状の改善する良性例から疼痛管理が難しい例まで幅がある。疼痛管理が重要であり、理学的療法や装具や心理的なサポートも有効となる。装具は関節安定性の向上に有用であり、関節痛

は抗炎症薬により軽減することもあるが、コントロールが難しい場合もある<sup>7)</sup>。関節過可動に対する外科的な関節安定は効果が得られないか、一時的な改善に終わることが多く、一般には、理学療法や装具を優先し、整形外科手術は後にすべきである。リウマチ性疾患と症状が類似するが、リウマチ性疾患への治療、外科的治療は無効である。

‘hypermobility joint と聞けば、分かったようなつもりになりがちであるが、その本態や種々の臨床所見の出現機序・過程について、どこまで科学的に説明できるかを考えてみると、何も分かっていないことに気付く。’と過剰運動症候群を日本に初めて紹介した廣島は1989年に述べている<sup>8)</sup>が、現在も変わってはいない。‘関節の過可動性が、関節にとって不利であることは容易に想像できるが、臨床上これをコントロールすることは極めて困難である。hypermobilityのみられる患者はそれほど少なくはなく、それだけに問題は大きいと考えられる。’ことから、我が国においても研究が進み、過剰運動症候群の周知されることが期待される。

## ■ 文 献

- 1) Tinkle BT: Joint Hypermobility Handbook—A Guide for the Issues & Management of Ehlers–Danlos Syndrome Hypermobility Type and the Hypermobility Syndrome. Left Paw Press, Greens Fork, 2010.
- 2) Ross J, Grahame R: Joint hypermobility syndrome. *BMJ* **342**: c7167, 2011.
- 3) Tinkle BT, 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* **149A**: 2368–2370, 2009.
- 4) Bristow J, et al: Tenascin–X, collagen, elastin, and the Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* **139C**: 24–30, 2005.
- 5) Castori M, et al: Natural history and manifestations of the hypermobility type Ehlers–Danlos syndrome: a pilot study on 21 patients. *Am J Med Genet A* **152A**: 556–564, 2010.
- 6) Mathias CJ, et al: Postural tachycardia syndrome—current experience and concepts. *Nat Rev Neurol* **8**: 22–34, 2011.
- 7) Castori M, et al: Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type): Principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet A* **158A**: 2055–2070, 2012.
- 8) 廣島和夫: Hypermobility syndrome. *関節外科* **8**: 147–157, 1989.

# Ehlers-Danlos 症候群の基礎

渡邊 淳\* 島田 隆\*

## Summary

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

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

## はじめに

Ehlers-Danlos 症候群 (EDS) とは

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

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

## EDS の病型分類

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

### Basis of Ehlers-Danlos Syndrome

Atsushi WATANABE\*, Takashi SHIMADA\*

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

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

表 1 Ehlers-Danlos 症候群の病型分類  
a. 6 型

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

b. 新しい病型

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

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

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

載する。

1 古典型 EDS<sup>4)</sup>

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

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

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

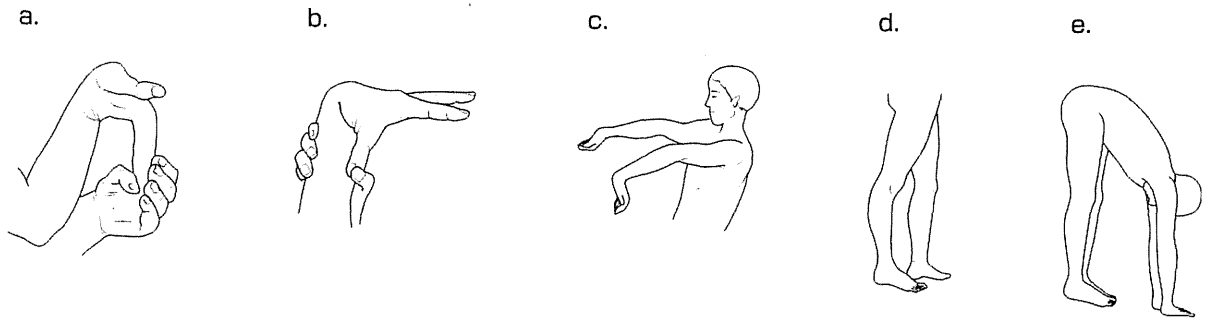
本病型は常染色体優性遺伝病である。V型コラーゲンを構成する2つの遺伝子（COL5A1 遺伝子：66 エクソン，COL5A2 遺伝子：52 エクソン）の遺伝子変異を古典型

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

## 2 関節可動亢進型 EDS<sup>4)</sup>

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

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



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

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

図 1 Beighton による関節可動性亢進：判定基準

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

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

### 3 血管型 EDS<sup>4)</sup>

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

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

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

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



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

#### 4 後側彎型 EDS

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

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

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

#### 5 多発性関節弛緩型 EDS

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

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

#### 6 皮膚脆弱型 EDS

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

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

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。

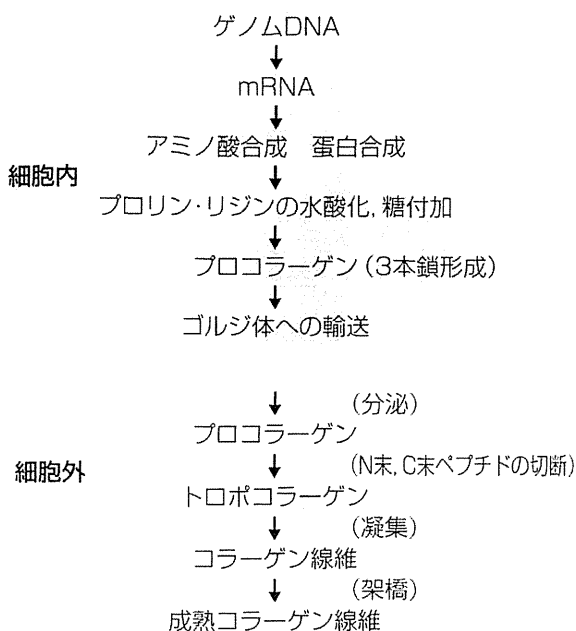


図 2 成熟コラーゲンの合成過程

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。

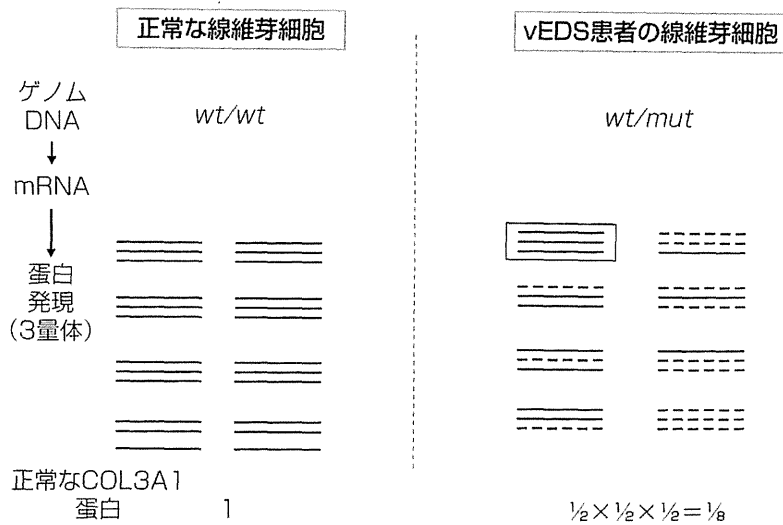


図 3 血管型 EDS の分子メカニズム

## 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