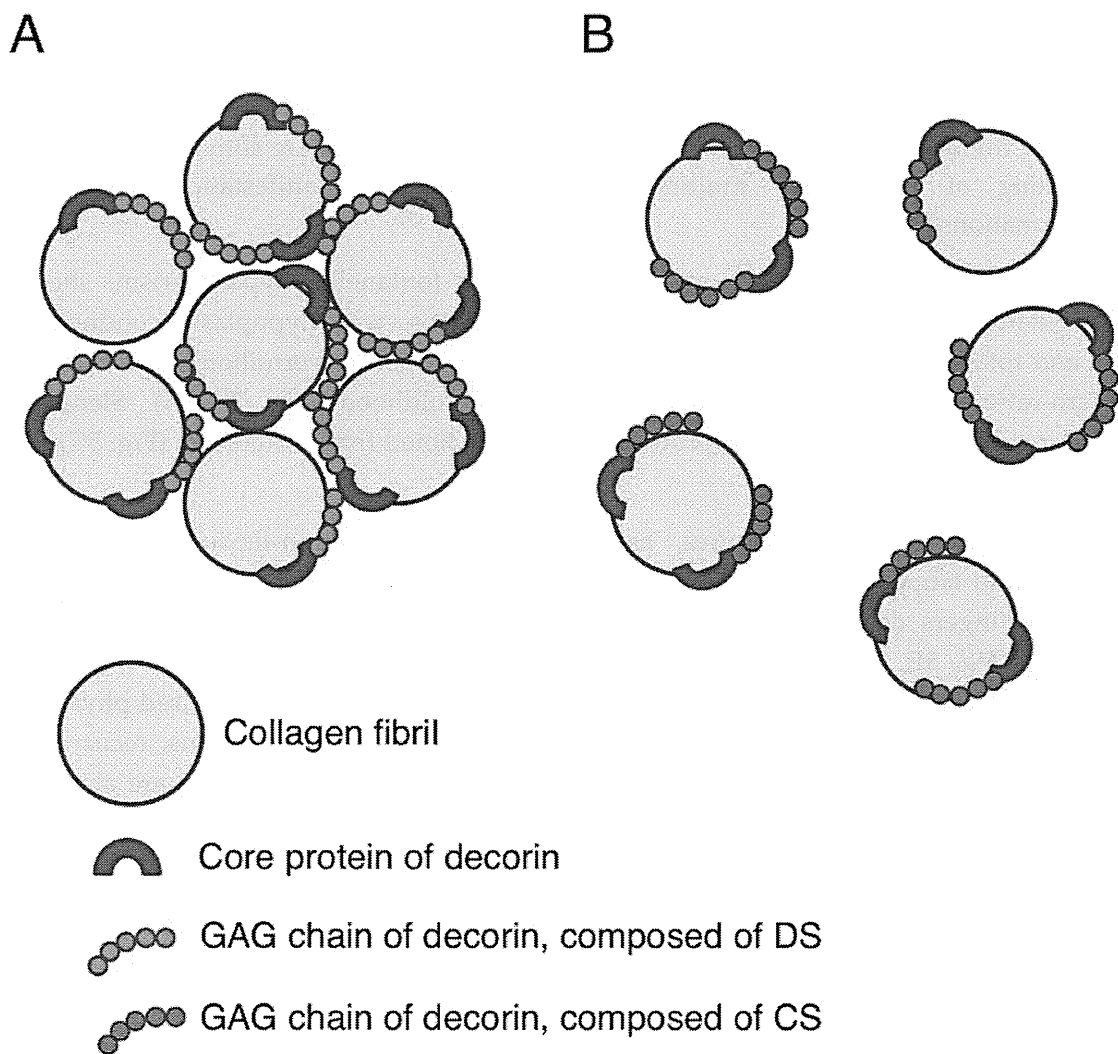


In view of these glycobiochemical and pathological findings, skin fragility in this disorder is suggested to be caused by impaired assembly of collagen fibrils resulting from loss of DS in the GAG chain of decorin [6]. Decorin DS regulates the interfibrillar distance in collagen fibrils and permits the extracellular matrix to resist physical stress, possibly through electrostatic interaction between decorin DS chains and adjacent collagen fibrils (Fig. 4A) [19]. Collagen fibrils are dispersed in patients' skin tissues where the decorin GAG chains are exclusively composed of CS (Fig. 4B), whereas collagen fibrils in controls' skin specimens are tightly assembled through the GAG chains of decorin exclusively composed of DS (Fig. 4A).



Possible relationship between collagen fibrils and decorin in skin specimens of normal control subjects (A) and of patients (B).

**Figure 4.** Schema of binding model of decorin to collagen fibrils [20].

#### 4. Delineation of D4ST1-deficient EDS

Independently identified three conditions, ATCS, EDSKT, and MCEDS caused by loss-of-function mutations in CHST14, were supposed to be a single clinically recognizable type of connective tissue disorder [7, 21]. Shimizu et al. [22] presented detailed clinical information of two additional unrelated patients and a comprehensive review of all reported 20 patients, which could definitely unite the three conditions named as “D4ST1-deficient EDS (DD-EDS)”. Kosho et al. [23] concluded that categorization of the disorder into a form of “EDS” was appropriate clinically because the disorder satisfied all the hallmarks of EDS including skin hyperextensibility, joint hypermobility, and tissue fragility affecting the skin, ligaments, joints, blood vessels, and internal organs [1] and etiologically because multisystem fragility in the disorder was illustrated to be caused by impaired assembly of collagen fibrils resulting from loss of DS in the decorin GAG chains [6].

To date, 26 patients have been reported to have homozygous or compound heterozygous CHST14 mutations (Table 2) [24, 25, 26]. Clinical characteristics are summarized in Table 3, consisting of progressive multisystem fragility-related manifestations and various malformations [23].

Characteristic craniofacial features including large fontanelle, hypertelorism, short and downslanting palpebral fissures, blue sclerae, short nose with hypoplastic columella, low-set and rotated ears, high palate, long philtrum, thin upper lip vermilion, small mouth, and micro-retrognathia are noted at birth to early childhood (Fig. 5A, B). Slender and asymmetrical facial shapes with protruding jaws are noted from school age (Fig. 5C) [12, 15, 22].

Congenital multiple contractures, most specifically adduction-flexion contractures of thumbs and talipes equinovarus, were cardinal features (Fig. 5D, G, J, K, M). In childhood, peculiar fingers described as “tapering”, “slender”, and “cylindrical” are also common features (Fig. 5E, F, H, I). Talipes deformities (planus, valgus) (Fig. 5L, N) and spinal deformities (scoliosis, kyphoscoliosis) with tall vertebral bodies and decreased physiological curvature (Fig. 5O, P, Q, R, S, T) occur and progress. Malfanoid habitus, recurrent joint dislocations, and pectus deformities (flat and thin, excavatum, carinatum) are also evident [12, 15, 22].

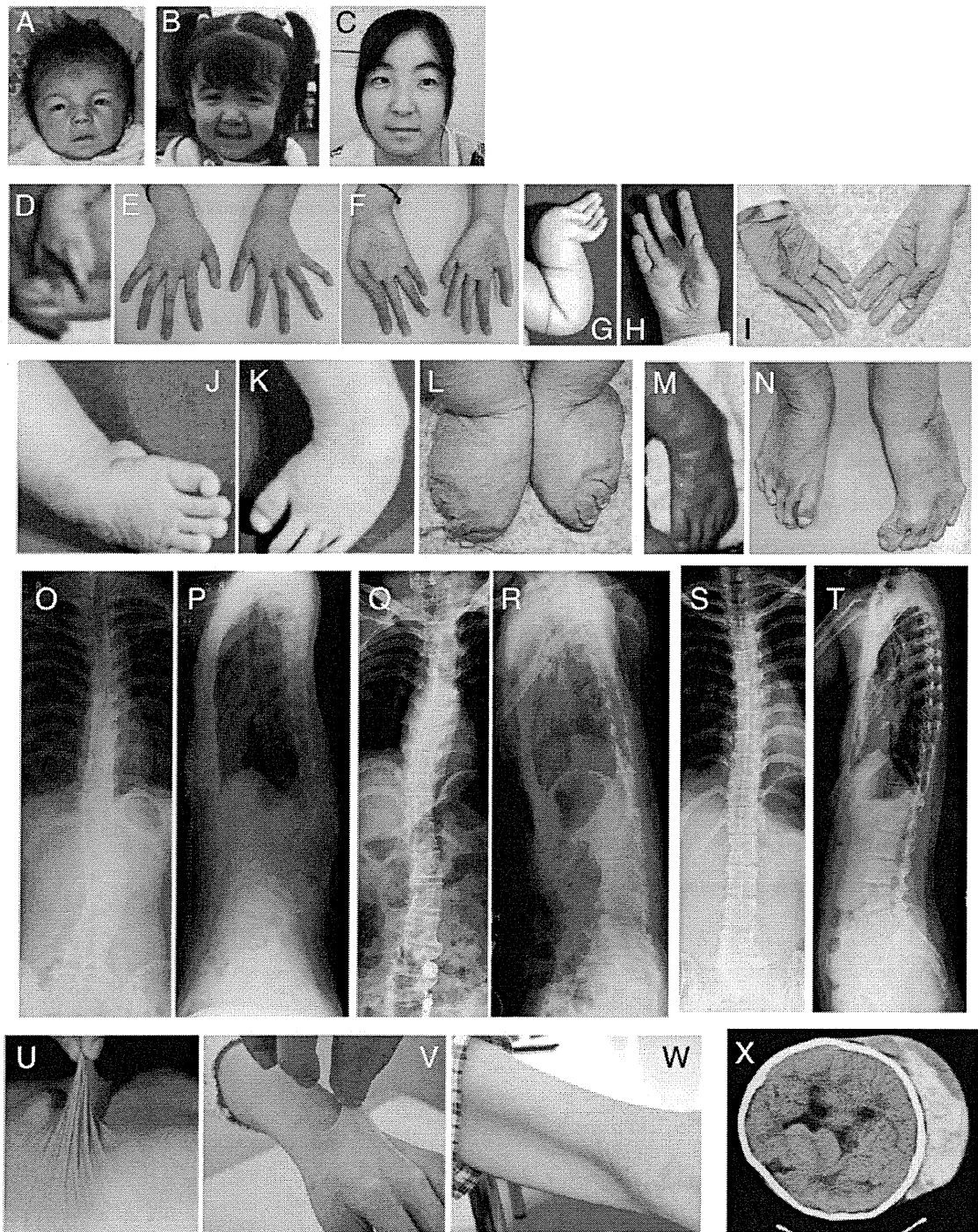
Cutaneous features include hyperextensibility (Fig. 5U, V) to redundancy (Fig. 5W), bruisability, fragility leading to atrophic scars, acrogeria-like fine palmar creases or wrinkles (Fig. 5F, I), hyperalgesia to pressure, and recurrent subcutaneous infections with fistula formation (Kosho et al., 2005; Kosho et al., 2010; Shimizu et al., 2011).

Recurrent large subcutaneous hematomas are the most serious complication, which sometimes progress acutely and massively to be treated intensively (admission, blood transfusion, surgical drainage) and are supposed to be caused by rupture of subcutaneous arteries or veins (Fig. 5X) [12, 15, 22].

<b><i>Craniofacial</i></b>	<b><i>Cardiovascular</i></b>
Large fontanelle (early childhood)	Congenital heart defects (ASD)
Hypertelorism	Valve abnormalities (MVP, MR, AR, ARD)
Short and downslanting palpebral fissures	Large subcutaneous hematomas
Blue sclerae	<b><i>Gastrointestinal</i></b>
Short nose with hypoplastic columella	Constipation
Ear deformities (prominent, posteriorly rotated, low-set)	Diverticula perforation
Palatal abnormalities (high, cleft)	<b><i>Respiratory</i></b>
Long philtrum and thin upper lip	(Hemo)pneumothorax
Small mouth/micro-retrognathia (infancy)	<b><i>Urogenital</i></b>
Slender face with protruding jaw (from school age)	Nephrolithiasis/cystolithiasis
Asymmetric face (from school age)	Hydronephrosis
<b><i>Skeletal</i></b>	Dilated/atonic bladder
Marfanoid habitus/slender build	Inguinal hernia
Congenital multiple contractures (fingers, wrists, hips, feet)	Cryptorchidism
Recurrent/chronic joint dislocations	Poor breast development
Pectus deformities (flat, excavated)	<b><i>Ocular</i></b>
Spinal deformities (scoliosis, kyphoscoliosis)	Strabismus
Peculiar fingers (tapering, slender, cylindrical)	Refractive errors (myopia, astigmatism)
Progressive talipes deformities (valgus, planus, cavum)	Glaucoma/elevated intraocular pressure
<b><i>Cutaneous</i></b>	Microcornea/microphthalmia
Hyperextensibility/redundancy	Retinal detachment
Bruisability	<b><i>Hearing</i></b>
Fragility/atrophic scars	Hearing impairment
Fine/acrogeria-like palmar creases	<b><i>Neurological</i></b>
Hyperalgesia to pressure	Ventricular enlargement/asymmetry
Recurrent subcutaneous infections/fistula	<b><i>Development</i></b>
	Hypotonia/gross motor delay.

ASD, atrial septal defect; MVP, mitral valve prolapse; MR, mitral valve regurgitation; AR, aortic valve regurgitation; ARD, aortic root dilation

**Table 3.** Clinical manifestations in DD-EDS [23]



**Figure 5.** Clinical photographs of patients with DD-EDS [12, 15]. Patient 12 at birth (D), at age 23 days (A), 3 years (B), 6 years (X), and 16 years (C, E, F, O, P). Patient 13 at age 2 months (J, K), 3 months (G), 14 months (U), 5 years (H), and 28 years (I, L, Q, R). Patient 14 in the neonatal period (M) and at age 28 years (N, W). Patient 16 at age 19 years (S, T, V). Patient number is according to Table 2.

## 5. Conclusion

DD-EDS is a newly recognized and delineated form of EDS, characterized by progressive multisystem fragility-related manifestations (skin hyperextensibility and fragility, progressive spinal and foot deformities, large subcutaneous hematoma) and various malformations (facial features, congenital eye/heart/gastrointestinal defects, congenital multiple contractures). The cause of multisystem connective tissue fragility is supposed to be impaired assembly of collagen fibrils resulting from loss of DS in the decorin GAG chains. It is the first human disorder affecting biosynthesis of DS, which emphasize a role for DS in human development and extracellular matrix maintenance [27].

## Author details

Tomoki Kosho

*Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Asahi, Matsumoto, Japan*

## Acknowledgement

The author is thankful to all the patients and their families for participating in this study. The authors also express the gratitude to all the collaborators. All the studies were supported by Research on Intractable Diseases from Japanese Ministry of Health, Welfare, and Labor.

## 6. References

- [1] Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. 2002. The Ehlers–Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective tissue and its heritable disorders*. New York: Wiley-Liss, p431–523.
- [2] Mao JR, Bristow J. 2001. The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *J Clin Invest* 107:1063-1069.
- [3] Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup R. 1998. Ehlers–Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 77:31–37.
- [4] De Paepe A, Malfait F. 2012. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 82:1-11.
- [5] 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. 2009. Loss of dermatan-4-sulfotransferase 1 function results in adducted thumb-clubfoot syndrome. *Am J Hum Genet* 85:873–882.
- [6] 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, Saitsu H, Tsurusaki Y, Doi H, Fukushima Y, Ikegawa S, Yamada S, Sugahara K, Matsumoto N. 2010. Loss-of-function mutations of *CHST14* in a new type of Ehlers–Danlos syndrome. *Hum Mutat* 31:966–974.

- [7] 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.
- [8] Dündar M, Demiryilmaz F, Demiryilmaz I, Kumandas S, Erkilic K, Kendirch M, Tuncel M, Ozyazgan I, Tolmie JL. 1997. An autosomal recessive adducted thumb-club foot syndrome observed in Turkish cousins. *Clin Genet* 51:61–64.
- [9] Dündar M, Kurtoglu S, Elmas B, Demiryilmaz F, Candemir Z, Ozkul Y, Durak AC. 2001. A case with adducted thumb and club foot syndrome. *Clin Dysmorphol* 10:291–293.
- [10] Sonoda T, Kouno K. 2000. 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.
- [11] Janecke AR, Unsinn K, Kreczy A, Baldissera I, Gassner I, Neu N, Utermann G, Müller T. 2001. Adducted thumb-club foot syndrome in sibs of a consanguineous Austrian family. *J Med Genet* 38:265–269.
- [12] Kosho T, Takahashi J, Ohashi H, Nishimura G, Kato H, Fukushima Y. 2005. 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.
- [13] Yeowell HN, Steinmann B. 2008. Ehlers-Danlos Syndrome, Kyphoscoliotic Form. n: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2000 Feb 02 [updated 2008 Feb 19].
- [14] Yasui H, Adachi Y, Minami T, Ishida T, Kato Y, Imai K. 2003. Combination therapy of DDAVP and conjugated estrogens for a recurrent large subcutaneous hematoma in Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Hematol* 72:71–72.
- [15] 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. 2010. 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.
- [16] Evers MR, Xia G, Kang HG, Schachner M, Baezinger JU. 2001. Molecular cloning and characterization of a dermatan-specific *N*-acetylgalactosamine 4-O-sulfotransferase. *J Biol Chem* 276:36344–36353.
- [17] Mikami T, Mizumoto S, Kago N, Kitagawa H, Sugahara K. 2003. 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.
- [18] Trowbridge JM, Gallo RL. 2002. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiol* 12:117R–25R.

- [19] Nomura Y. 2006. Structural changes in decorin with skin aging. *Connect Tissue Res* 47:249–255.
- [20] Kosho T. 2011. Discovery and delineation of a new type of Ehlers-Danlos syndrome caused by dermatan 4-O-sulfotransferase deficiency. *Shinshu Med J* 59:305-319.
- [21] Janecke AR, Baenziger JU, Müller T, Dündar M. 2011. 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.
- [22] Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T. 2011. 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
- [23] Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, et al. 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* 32:1507-1509.
- [24] Voermans NC, Kempers M, Lammens M, van Alfen N, Janssen MC, Bönnemann C, van Engelen BG, Hamel BC. 2012. Myopathy in a 20-year-old female patient with D4ST-1 deficient Ehlers-Danlos syndrome due to a homozygous *CHST14* mutation. *Am J Med Genet A* 158A:850-855.
- [25] Mendoza-Londono R, Chitayat D, Kahr WH, Hinek A, Blaser S, Dupuis L, Goh E, Badilla-Porras R, Howard A, Mittaz L, Superti-Furga A, Unger S, Nishimura G, Bonafe L. 2012. Extracellular matrix and platelet function in patients with musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome caused by mutations in the *CHST14* gene. *Am J Med Genet A* 158A:1344-1354.
- [26] Winters KA, Jiang Z, Xu W, Li S, Ammous Z, Jayakar P, Wierenga KJ. 2012. Re-assigned diagnosis of D4ST1-deficient Ehlers-Danlos syndrome (adducted thumb-clubfoot syndrome) after initial diagnosis of Marden-Walker syndrome. *Am J Med Genet A* 158A:2935-2940.
- [27] Zhang L, Müller T, Baenziger JU, Janecke AR. 2010. Congenital disorders of glycosylation with emphasis on loss of dermatan-4-sulfotransferase? 93:289–307.

## 特集

## 種々の代謝異常

# 結合組織脆弱疾患 —Marfan症候群と Ehlers-Danlos症候群\*

古庄知己\*\*

**Key Words :** Ehlers-Danlos syndrome, Marfan syndrome, connective tissue, collagen, fibrillin-1

## はじめに

Ehlers-Danlos症候群(EDS)は、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であり、6つの主病型に分類されて

いる。いずれもコラーゲン分子そのもの、または修飾酵素の遺伝子変異により生じる<sup>1)</sup>。近年、主病型に属さない新たな病型が、その生化学的・遺伝学的基盤とともに発見されている(表1)<sup>2)</sup>。

Marfan症候群(MFS)は、骨格・眼・心血管症状など多系統の合併症に特徴づけられる常染色体優性遺伝疾患であり、*FBNI*遺伝子の変異により発症する<sup>3)</sup>。Loeys-Dietz症候群をはじめとした類縁疾患が見出されている(表2)<sup>4)</sup>。

表1 Ehlers-Danlos症候群の分類

	頻度/患者数	遺伝形式	原因遺伝子
<b>主病型</b>			
古典型(Classical type)	1/20,000	AD	<i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i>
関節型(Hypermobility type)	1/5,000~20,000	AD	大多数は不明, 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人	AD	<i>COL1A1*</i> , <i>COL1A2*</i>
皮膚脆弱型(Dermatosparaxis type)	8人	AR	<i>ADAMTS-2</i>
<b>その他の病型</b>			
Brittle cornea syndrome	11人	AR	<i>ZNF469</i>
EDS-like syndrome due to tenascin-XB deficiency	10人	AR	<i>TNXB</i>
Progeroid form	3人	AR	<i>B4GALT7</i>
Cardiac valvular form	4人	AR	<i>COL1A2</i>
EDS-like spondylocheirodysplasia	8人	AR	<i>SLC39A13</i>
Kosho type (D4ST-1-deficient EDS)	22人	AR	<i>CHST14</i>

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝, *COL5A1*: V型プロコラーゲン $\alpha$ 1鎖遺伝子, *COL5A2*: V型プロコラーゲン $\alpha$ 2鎖遺伝子, *TNXB*: テナシンX遺伝子, *PLOD*: リジルヒドロキシラーゼ遺伝子, \*: スプライス異常によるエクソン6のスキップ, *ADAMTS-2*: プロコラーゲンIN-プロテイナーゼ遺伝子, *ZNF469*: コラーゲン生合成・組織化にかかわる転写因子の遺伝子, *B4GALT7*:  $\beta$ 4ガラクトース転移酵素-7(GaIT-1)遺伝子, *SLC39A13*: 亜鉛トランスポーター機能を持つ蛋白の遺伝子, *CHST14*: デルマタン4-O-硫酸基転移酵素(D4ST-1)遺伝子

\* Weak connect tissue diseases—Marfan syndrome and Ehlers-Danlos syndrome.

\*\* Tomoki KOSHO, M.D.: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部(〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1); Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano 390-8621, JAPAN



本稿では、EDSおよびMFSの症状、病態、臨床的マネジメントを概説する。EDSについては、主要病型である古典型、関節型、血管型、および最近われわれが疾患概念を確立した古庄型(暫定名称)について述べる。

## 症 状

### 1. 古典型EDS

皮膚は滑らかでベルベット様、過伸展性(図1-A)、脆弱性(膝、肘、前脛部、前頭部、下顎などの真皮が容易に裂ける)を有する。創傷治癒が遅れ、癍痕が薄く伸展する(萎縮性癍痕)(図1-B)。肩、膝蓋骨、指、股、橈骨、鎖骨などが容易に脱臼するが、自然整復または自力で整復できることが多い。妊婦は、前期破水・早産(罹患胎児の場合)、会陰裂傷、分娩後の子宮・膀胱脱を生じうる<sup>6)</sup>。

### 2. 関節型EDS

皮膚の過伸展性は正常もしくは軽度である。関節過伸展性は顕著であり(図1-C)、脱臼・亜脱臼の頻度も高い(四肢、脊椎、肋骨・椎骨、肋骨・胸骨、鎖骨など)。自然に、もしくはごく小さい外傷によって生じ、自然整復または自身・家族・友人により整復できることが多いが、疼

痛は数時間～数日持続する。若年より変形性関節症を生じることが多い。関節痛を含めた慢性疼痛が深刻であり、身体的・精神的な障害となりうる。しばしば胃炎、胃食道逆流、過敏性腸炎といった消化器合併症を呈する<sup>6)</sup>。

### 3. 血管型EDS

血管破裂・解離、腸破裂、臓器破裂は70%の成人例における初発症状となる。動脈破裂は、動脈瘤、動静脈ろう、解離が先行することもあるが、自然に生じることもある。皮膚は薄く、皮下静脈が透見される(図1-D)。新生児期、内反足、先天性股関節脱臼を呈することがある。小児期、そけいヘルニア、気胸、反復性関節脱臼・亜脱臼の頻度が高い。妊婦は、分娩前後の動脈・子宮破裂により、死亡する危険性がある(～12%)<sup>7)</sup>。

### 4. 古庄型EDS

皮膚過伸展・脆弱性、全身関節弛緩・慢性脱臼・変形、巨大皮下血腫などの進行性結合組織脆弱性および顔貌の特徴、先天性多発関節拘縮などの発生異常に基づく特徴的な症状を呈する(図1-E～M)(表3)<sup>2)8)9)</sup>。

### 5. MFS

体幹に対して長い四肢、長い手指(図2-A, B)、

表2 Marfan症候群およびその類縁疾患

	原因遺伝子	Marfan症候群と鑑別すべき臨床所見
Marfan症候群(MFS)	<i>FBN1</i>	
Loeys-Dietz症候群(LDS)	<i>TGFBR1, TGFBR2</i>	二分口蓋垂/口蓋裂、動脈蛇行、眼間開離、広汎性大動脈/動脈瘤、頭蓋骨早期癒合症、内反足、頸椎不安定性、薄くピロード様の皮膚、易出血性
Shprintzen-Goldberg症候群(SGS)	<i>FBN1</i> , ほか	頭蓋骨早期癒合症、精神遅滞
Congenital contractural arachnodactyly(CCA)	<i>FBN2</i>	先天性関節拘縮、耳介変形
Weill-Marchesani症候群(WMS)	<i>FBN1, ADAMTS10</i>	小球状水晶体、短指症、固い関節
Ectopia lentis症候群(ELS)	<i>FBN1, LTBP2, ADAMTSL4</i>	大動脈根部拡張を伴わない
Familial thoracic aortic aneurysm (家族性胸部大動脈瘤)症候群(FTAA)	<i>TGFBR1, TGFBR2, ACTA2</i>	Marfan症候群の骨格系特徴を伴わない、網状皮斑(livedo reticularis)、虹彩囊胞(iris flocculi)
二尖大動脈弁(BAV)を伴うFTAA		
動脈管開存(PDA)を伴うFTAA	<i>MYH11</i>	
Arterial tortuosity(動脈蛇行)症候群(ATS)	<i>SLC2A10</i>	全般的な動脈蛇行、動脈狭窄、特徴的顔貌

*FBN1*: fibrillin-1遺伝子, *TGFBR1*: transforming growth factor beta receptor 1 遺伝子, *TGFBR2*: transforming growth factor beta receptor 2 遺伝子, *FBN2*: fibrillin-2遺伝子, *ADAMTS10*: A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motif 10遺伝子, *ACTA2*: actin  $\alpha$ 2遺伝子, *SLC2A10*: Solute carrier family 2 member 10遺伝子

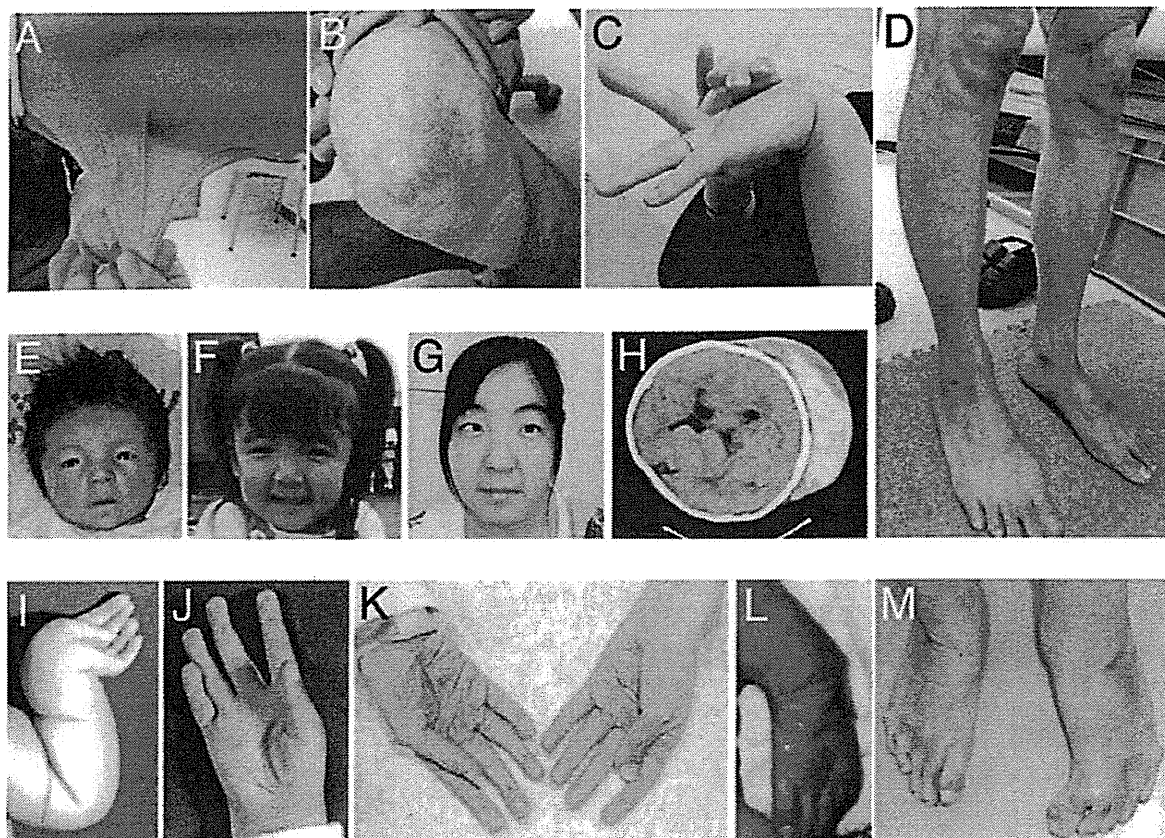


図1 Ehlers-Danlos症候群の各病型の臨床写真

A, B: 古典型EDS, 同一男性患者(30歳代). A: 皮膚過伸展性. B: 萎縮性瘢痕. C: 関節型EDS, 女性患者(27歳)における関節過伸展性. D: 血管型EDS, 女性患者(47歳)における皮下静脈透見. E~H, L, M: 古庄型EDS, 同一女性患者. E: 日齢23, 眼間開離, 小眼瞼, 眼瞼裂斜下, 短い鼻, 長い人中, 小さい口, 小下顎を認める. F: 3歳, 特徴は目立たなくなっている. G: 16歳, 面長になっている. I~K: 古庄型EDS, 別な女性患者. I: 3か月時, 内転母指を含む手指および手首の拘縮. J: 5歳, 拘縮は軽快し, 指は円筒型となる. K: 28歳, 皮膚の皺が多くなり, 早老症様の外観となる.

漏斗胸(図2-C)・鳩胸, 軽度~重度側彎, 扁平足(図2-D)などの骨格症状を呈する. 最も頻度が高い眼症状は近視であり, 本症の顕著な特徴である水晶体偏位は60%にみられる. ほかに, 網膜剥離, 緑内障, 早期発症白内障のリスクがある. 生命予後に影響する最も重要な症状は心血管症状であり, 大動脈解離に繋がるValsalva洞部の上行大動脈拡張, 僧帽弁逸脱などを呈する<sup>3)</sup>.

## 病 態

### 1. 古典型EDS

V型コラーゲンは, 通常 $\alpha 1$ 鎖2本と $\alpha 2$ 鎖1本からなる3本鎖構造を持ち, さまざまな組織に分布している量的には少ない線維コラーゲンである. I型コラーゲンとともに線維を構成し, そ

の線維の径を調節している. 最も頻度の高い病態は(約1/3), *COL5A1*遺伝子のナンセンス変異またはフレームシフト変異によるハプロ不全である. これにより, 正常なV型コラーゲンの量は半減すると推測されている. そのほか, *COL5A1*または*COL5A2*遺伝子のスプライス部位の変異によるexon skippingおよび3本鎖領域のグリシン残基のアミノ酸置換に基づくdominant negative効果によっても発症する<sup>5)</sup>.

### 2. 血管型EDS

III型コラーゲンは $\alpha 1$ 鎖のみの3本鎖構造を持ち, 皮膚, 血管, 管腔臓器の主要構成成分である. 多くは3本鎖領域のグリシン残基のアミノ酸置換に基づいて, 約1/3の例ではスプライス部位の変異によるexon skippingに基づいてdominant negative効果をきたし発症する<sup>7)</sup>.

表 3 古庄型EDSの臨床症状

頭蓋顔面	胃腸
泉門開大(乳幼児期)	便秘
眼間開離	憩室穿孔
小眼瞼, 眼瞼裂斜下	呼吸器
青色強膜	(血)気胸
鼻柱低形成を伴った短い鼻	泌尿生殖器
耳介異形成(大きい, 後傾, 低位)	腎/膀胱結石
口蓋異常(高口蓋, 口蓋裂)	水腎症
長い人中, 薄い上口唇	膀胱拡張/弛緩
小さい口/下顎低形成・後退(乳児期)	そけいヘルニア
下顎突出し面長となる(学童期以降)	停留精巣
非対称な顔(学童期以降)	乳房發育不全
骨格	眼
Marfan症候群様体型	斜視
先天性多発関節拘縮(指, 手首, 股関節, 足)	屈折異常(近視, 乱視)
反復性/慢性関節脱臼	緑内障/眼内圧亢進
胸郭変形(平坦, 漏斗胸)	小角膜/小眼球
脊椎変形(側彎, 後側彎)	網膜剥離
独特な形態の手指(先細り, 細い, 円筒状)	耳
進行性の足変形(外反, 扁平, 凹)	聴力低下
皮膚	中枢神経
過伸展性/弛緩	脳室拡大/非対称
易出血性	発達
脆弱性/萎縮性癬痕	筋緊張低下/粗大運動発達遅滞
細かい/早老症様の手掌の皺	
圧迫に対する過敏性	
反復性皮下感染症/膿瘍	
心臓血管	
先天性心疾患(ASD)	
弁の異常(MVP, MR, AR, ARD)	
巨大皮下血腫	

ASD: 心房中隔欠損, MVP: 僧帽弁逸脱, MR: 僧帽弁閉鎖不全, AR: 大動脈弁閉鎖不全, ARD: 上行大動脈拡張

### 3. 古庄型EDS

原因遺伝子 $CHST14$ は, デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1(D4ST-1)をコードする. 本症における進行性結合組織脆弱性は「D4ST-1欠損→デコリンに付加するグリコサミノグリカン(GAG)鎖の組成変化(デルマタン硫酸の消失)→デコリンが媒介するコラーゲン細線維のassembly不全」に基づく(図3)<sup>2)10)</sup>.

### 4. MFS

$FBNI$ 遺伝子は, 細胞外マトリックスの主要な構成要素である微小線維の主たる構成蛋白fibrillin-1をコードする. 最近, fibrillin-1の持つ調節作用の異常がその病態により深くかかわっていることが明らかにされてきた. マウスモデルの検討か

ら, MFSの肺, 心臓血管, 骨格, 骨格筋病変の多くは, TGF- $\beta$ の異常活性化に基づくことが示された<sup>3)</sup>. TGF- $\beta$ は, 細胞の増殖・分化, アポトーシス, 免疫, 組織修復, 細胞外マトリックスの形成に重要な役割を持つサイトカインである. 不活性なlarge latent complex (TGF- $\beta$ +latency-associated peptide+latent TGF- $\beta$  binding protein)として細胞から分泌され, latent TGF- $\beta$  binding proteinと相同性を有するfibrillin-1と結合し, 細胞外マトリックスにおいて不活化状態のまま貯蔵される. このプロセスがTGF- $\beta$ 活性の調節にはきわめて重要である. Fibrillin-1の変異によりこの調節が異常をきたし, TGF- $\beta$ の異常活性化をひき起こす<sup>3)</sup>. TGF- $\beta$ の異常活性化は, 1型アンギ

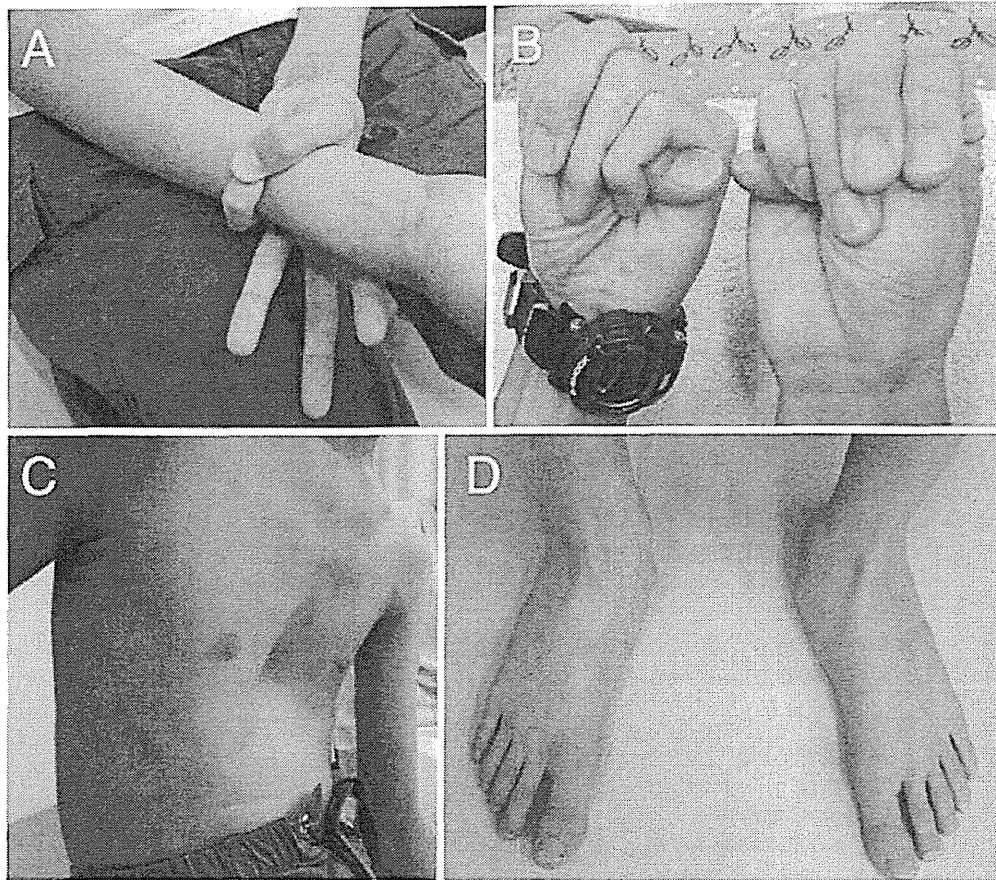


図2 Marfan症候群の臨床写真

A, C, D: 同一男児(11歳). A: Wrist sign. C: 漏斗胸. D: 扁平足. B: 男性患者(22歳), thumb sign.

オテンシン II 受容体(AT<sub>1</sub>R)を介した経路により細胞外マトリックスの脆弱性をきたし、動脈病変に至る(図4)<sup>3)</sup>。2型アンギオテンシン II 受容体(AT<sub>2</sub>R)を介した経路も関与している可能性が示唆されていたが、最近の研究では動脈病変を軽減する方向で作用していることが明らかになった(図4)<sup>11)</sup>。

### 臨床的マネジメント

EDS, MFSに共通している診療の要諦は、医療者(関係各科, 救急)と患者・家族が疾患についてのあらゆる情報を共有し、起こりうる合併症の早期発見・早期治療を行うことである<sup>12)</sup>。

#### 1. 古典型EDS

診断は臨床症状に基づいて行われる(表4)<sup>1)</sup>。小児では皮膚裂傷を予防するために、前頭部、膝、脛部を保護する。裂傷の縫合は十分注意して行う。筋緊張低下、運動発達遅滞を呈する小

児では理学療法を行う。負担のかかる運動は避け、体重をかけない筋力トレーニングにより筋肉の発達・協調性を促す。妊娠中(特に後期～産褥期)は慎重に観察する。ビタミンC投与で内出血が軽減される可能性がある<sup>5)</sup>。

#### 2. 関節型EDS

診断は臨床症状に基づいて行われる(表4)<sup>1)</sup>。適切な理学療法、補装具の使用(頸部, 肘, 手首, 手指, 膝, 足首などの関節を安定させる装具, 車椅子, 日常生活補助具の工夫), 鎮痛薬投与(重症例では麻薬の使用を含めた疼痛コントロールを考慮), 胃腸症状があればその対応, 疼痛への負担に配慮した心理カウンセリングといった対応を行う。関節の過伸展, 負荷の強い運動, 上肢に負担のかかる杖・歩行器の使用は控える<sup>6)</sup>。

#### 3. 血管型EDS

臨床症状から疑い、診断は培養皮膚線維芽細胞を用いたIII型コラーゲン生化学検査または遺伝子

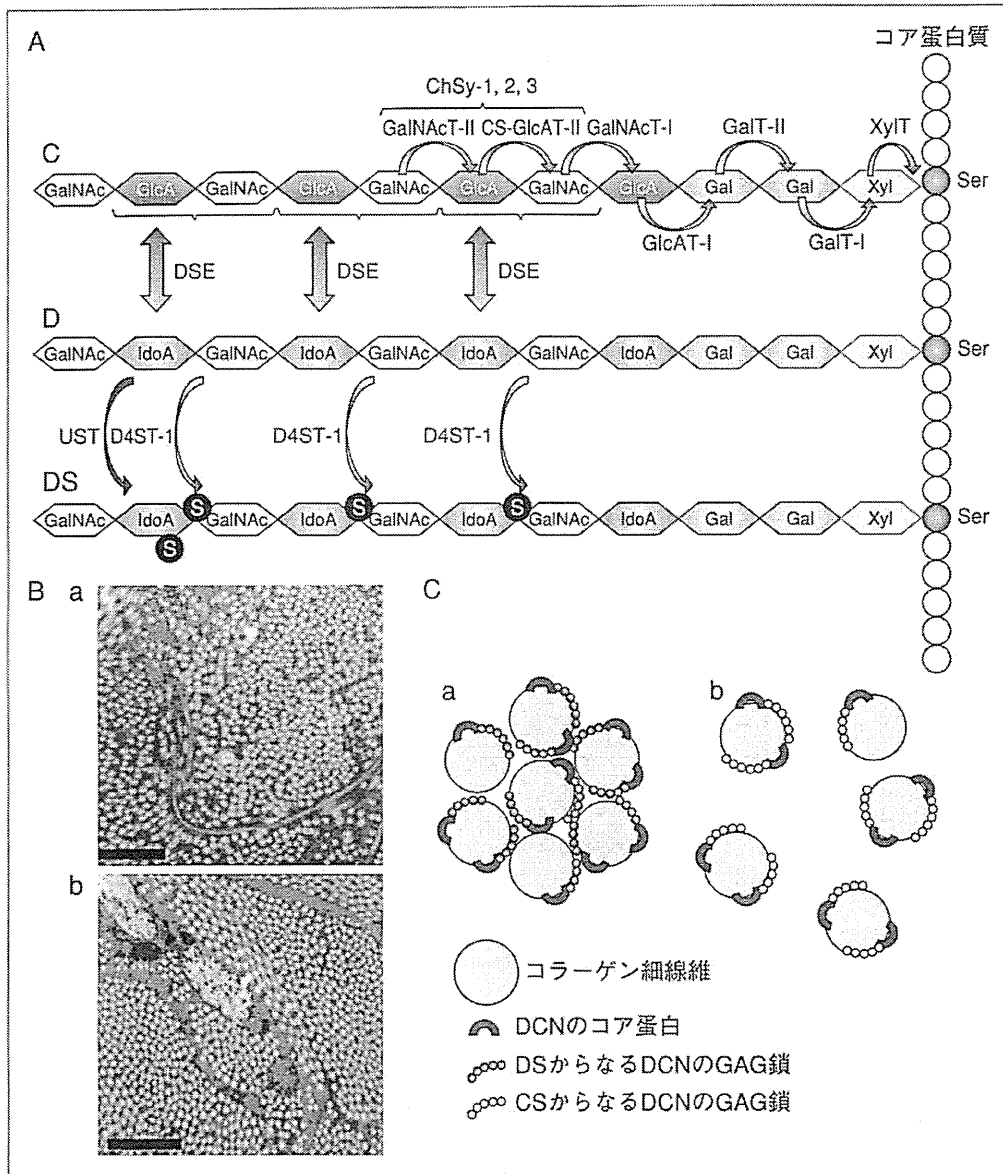


図3 古庄型EDSの病態

A: デルマトタン硫酸(DS)の生合成。DSは、コンドロイチン硫酸、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、コンドロイチン(C)特有の[GlcA-GalNAc]<sub>n</sub>の糖鎖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]<sub>n</sub>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、デルマトタン(D)の2糖配列[IdoA-GalNAc]<sub>n</sub>が形成される。その後、主としてデルマトタン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。古庄型ではこの硫酸化不全により、DSとして安定化せず、すべてDSEを経てCSに変換されてしまう。B: 電顕所見(×30,000)。患者(a)では、コントロール(b)に比べ、コラーゲン細繊維の径は同等であるが、ばらけて存在している。スケールバーは1mmを示す。C: 正常(a)、古庄型EDS(b)。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[デルマトタン硫酸(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繊維のassembly不全をきたすと考えられる。

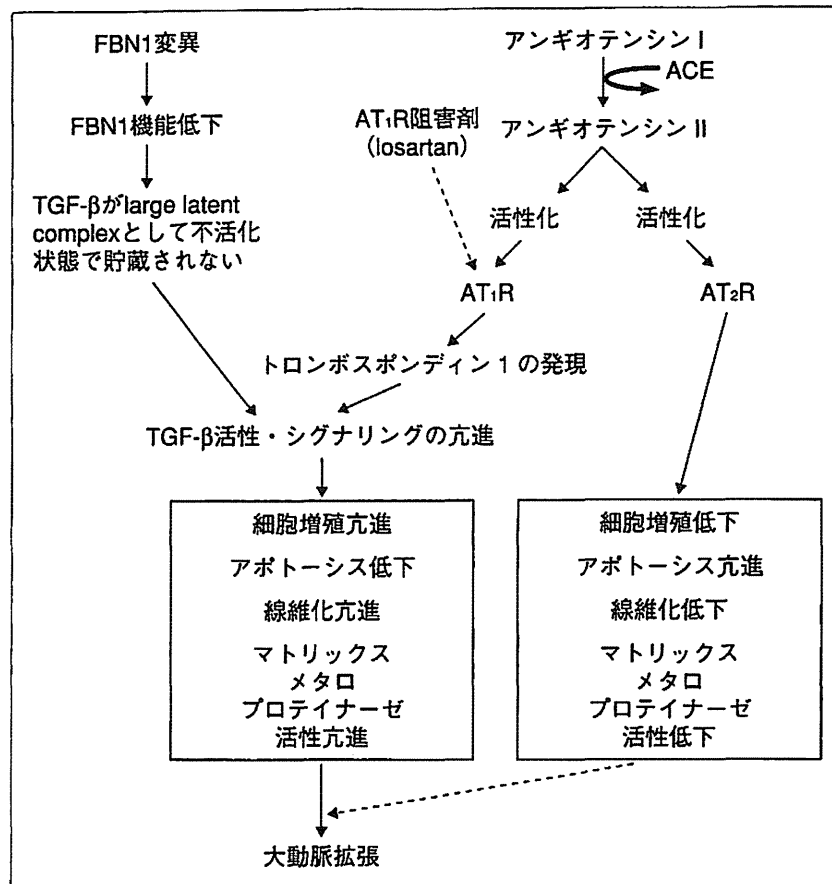


図4 Marfan症候群の病態

ACE：アンギオテンシン変換酵素。AT<sub>1</sub>R：1型アンギオテンシンII受容体。AT<sub>2</sub>R：2型アンギオテンシンII受容体。点線矢印は阻害作用を示す。

検査により行われる(表4)<sup>11)</sup>。疑われたとき、診断がついたとき、および診断後定期的に、造影CTまたはMRIによる頭頸部、胸部、腹部、下肢の動脈病変スクリーニングを行う。瘤、解離などの病変が見出された場合、血圧コントロールを厳密に行う。最近、心臓選択的なβ遮断作用および血管拡張をもたらすβ刺激作用を有するceliprololの有効性に関するランダム化比較試験の結果が報告された。投与群(100mg/日から最大400mg/日まで増量)25例と非投与群28例に無作為に分けられ、投与群の5例、非投与群14例が動脈病変を発症、エンドポイントに達したことから、動脈合併症の予防効果を有すると結論づけられた<sup>12)</sup>。急性の動脈病変(瘤、解離)が生じた場合、可能な限り保存的に対処する(安静、降圧剤投与)。保存的治療によっても病状が進行する場合は塞栓やステントといった血管内治療を考慮する。血管内治療にも反応せず、状況が切迫する場合には、血管お

よび組織脆弱性を考慮し慎重に手術を行う。腸破裂の予防としては、穏やかな緩下剤により排便をコントロールし、破裂した場合は組織脆弱性および周術期の動脈破裂に留意しながら迅速に手術する。妊娠はハイリスクであり、カップルに対し十分な情報提供を行った上で、心臓血管外科のバックアップができる施設において、陣痛開始前のコントロールされた分娩(おそらくは帝王切開の方が安全)を行う<sup>7)12)</sup>。

4. 古庄型EDS

新生児期、多発関節拘縮(特に内転母指と内反足)と顔貌上の特徴から疑い、CHST14遺伝子解析で診断する。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を行う。その後、整形外科、眼科、泌尿器科、循環器科検診を行う。皮膚裂傷、関節脱臼、巨大皮下血腫を生じやすいので、転倒などの外傷には細心の注意を払う。思春期以降、

表 4 Ehlers-Danlos症候群各病型の診断基準

病型	大基準	小基準
古典型	皮膚過伸展性 広い萎縮性癍痕 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癍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
関節型	全身性関節過動性 皮膚症状(やわらかいが, 過伸展性はないか, あってもごく軽度) 皮膚, 軟部組織の脆弱性その他の異常(皮膚過伸展性が強い, 薄い, 萎縮性癍痕がある. 皮膚, 腱, 靭帯, 血管, 内臓が容易に裂ける)はない	家族歴 反復性関節脱臼, 亜脱臼 慢性関節, 四肢, 背部痛 内出血しやすい 機能的腸疾患(機能的胃炎, 過敏性腸炎) 神経因性低血圧, 起立性頻脈 高く狭い口蓋 歯芽の密生
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・海綿静脈洞ろう (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
後側彎型	脆弱で過伸展性のある皮膚, 薄い癍痕, 内出血しやすい 全身性関節弛緩 出生時の重度の筋緊張低下 進行性側彎(出生時または1歳までに出現) 強膜の脆弱性, 眼球破裂	広い癍痕性萎縮 マルファン症候群様の体型 中程度のサイズの動脈破裂 運動発達マイルストーンの軽度~中等度遅滞
多発関節弛緩型	反復性亜脱臼を伴う重度全身性関節過動性 先天性両側股関節脱臼	皮膚過伸展性 組織脆弱性(癍痕性萎縮を含む) 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
皮膚脆弱型	重度の皮膚脆弱性 垂れ下がりゆるんだ皮膚	柔らかくたるんだ皮膚の触感 内出血しやすい 前期破水 大きいヘルニア(臍, そけい)

(血)気胸や憩室穿孔を発症すればその治療を行う<sup>2)9)</sup>.

## 5. MFS

従来, Ghentの診断基準<sup>14)</sup>(表5)に基づいて臨床診断が行われてきた. しかし, 項目の妥当性,

表 5 Marfan症候群の診断におけるGhentの基準

系統	大基準	小基準	関与
家族歴	1度近親がMarfan症候群の診断基準を満たす患者 既知のFBN1変異を有する 家族内の診断が明らかなMarfan症候群患者が FBN1近傍のハプロタイプを共有	なし	
骨格	以下の4項目を満たす 鳩胸 手術を要する漏斗胸 上節-下節比の減少またはarm span/身長> 1.05 wrist sign(図 2-A), thumb sign(図 2-B) 側彎(>20°)または脊椎すべり症 肘関節伸展制限(<170°) 扁平足(内踝の内側変位による) 寛骨臼突出	中等度の漏斗胸 関節可動性亢進 高口蓋(歯芽の密生を伴う) 顔貌上の特徴 (長頭症, 頬部低形成, 眼球陥没, 下顎後退, 眼裂斜下)	大基準 2項目  大基準 1項目 および 小基準 2項目
眼	水晶体変位	平坦な角膜(角膜鏡で測定) 眼軸長増加(>23.5mm, 超音波検査で測定) 虹彩または毛様体筋低形成(縮瞳制限をきたす)	小基準 2項目
心血管	上行大動脈拡張(少なくともValsalva洞部, 大動脈弁逆流はあってもなくてもよい) 上行大動脈解離	僧帽弁逸脱(僧帽弁逆流はあっても なくてもよい) 肺動脈拡張(<40歳, 肺動脈弁狭窄や末梢性肺 動脈狭窄などの原因がない) 僧帽弁輪石灰化(<40歳) 下行または腹部大動脈拡張または解離(<50歳)	小基準 1項目
肺	なし	自然気胸 肺尖部のbleb	小基準 1項目
皮膚	なし	体重増加, 妊娠, 反復性外力と関係のない 皮膚線条 反復性または切開痕ヘルニア	小基準 1項目
硬膜	腰仙部硬膜拡張(CTまたはMRIで観察)	なし	

発端者の診断: 2系統臓器が大基準を満たし, ほかに1系統臓器の関与. 既知の遺伝子変異が検出された場合,  
1系統臓器が大基準を満たし, ほかに1系統臓器の関与.

発端者の血縁者の診断: 家族の中に1系統臓器の大基準を満たす者がいて, 本人の1系統臓器の大基準, ほかに  
1系統臓器の関与あり.

臨床症状の幅や鑑別すべき類縁疾患の存在, さらに診断に伴う弊害(保険加入, 将来の人生設計における制限)などの問題が指摘され, 最近改訂版が示された(表6)<sup>4)</sup>. 最も重要な大動脈病変の対応については,  $\beta$ 遮断薬投与はMFSと診断されたすべての患者に行われるべき標準的治療である<sup>3)</sup>. Atenololがよく使われ, 心拍数を最大に近い運動後に100/分(5歳以上)未満になるよう微調整する<sup>3)</sup>. 病態の解明に基づく新たな治療戦略として, マウスモデルの検討によりAT1R阻害作用を持つ降圧剤losartanが, 出生前からの投与で大動脈拡張を予防し, ヒトの思春期に相当する2か月からの投与で大動脈病変を改善させた<sup>15)</sup>. 中等度から重度の大動脈拡張を有する小児18例

に対して,  $\beta$ 遮断薬に加えてAT1R阻害薬(多くはlosartan 1.4mg/kg/日)が投与され, 大動脈根部径の拡張率が有意に減少した<sup>16)</sup>. 現在, losartanの有効性に関する多施設共同ランダム化コントロール試験(米国ではlosartan対atenololの比較<sup>17)</sup>, 欧州では $\beta$ 遮断薬が投与されている患者におけるlosartan対placeboの比較<sup>18)</sup>)が行われている. Valsalva洞部の径が5cmに達したら, 急性大動脈解離を予防するため手術(拡張部を弁つきgraftで置換するBentall術)を行う. 早期発症大動脈解離の家族歴, 拡張の進行度, 大動脈弁閉鎖不全の重症度, 心室機能, 女性患者の場合には妊娠の希望, また自己弁温存術を希望する場合はより早い段階での手術を考慮する<sup>3)</sup>.



表 6 Marfan症候群(MFS)および類縁疾患に関する改訂Ghentの診断基準

## 家族歴がない場合

- (1) 上行大動脈拡張 (Valsalva洞部での径の Z score  $\geq 2$  または大動脈根部解離) および水晶体偏位があれば MFS と診断\*。
- (2) 上行大動脈拡張 (Valsalva洞部での径の Z score  $\geq 2$  または大動脈根部解離) および *FBNI* 変異<sup>b</sup> があれば MFS と診断。
- (3) 上行大動脈拡張 (Valsalva洞部での径の Z score  $\geq 2$  または大動脈根部解離) および多系統症状<sup>#</sup> (7 点以上) があれば MFS と診断\*。
- (4) 水晶体偏位, *FBNI* 変異<sup>b</sup>, および, 上行大動脈拡張<sup>#</sup> があれば MFS と診断。
  - ・水晶体偏位があり (多系統症状はあってもなくても), *FBNI* 変異<sup>b</sup> はあっても上行大動脈拡張 (Valsalva洞部での径の Z score  $\geq 2$  または大動脈根部解離) の有無が不明, または, *FBNI* 変異<sup>b</sup> がない場合, 水晶体偏位症候群 (Ectopia lentis syndrome ; ELS) と診断。
  - ・上行大動脈径の軽度拡張 (Valsalva洞部での径の Z score  $< 2$  または大動脈根部解離) があり, 多系統症状<sup>#</sup> (少なくとも 1 つの骨格症状を含み合計 5 点以上) があるが, 水晶体偏位がない場合, 近視・僧帽弁逸脱・ボーダーライン大動脈根部拡張・皮膚線条・骨格症状を含む表現型 [myopia, mitral valve prolapse, borderline (Valsalva洞部での径の Z score  $< 2$ ) aortic root dilatation, striae, skeletal findings phenotype ; MASS] と診断。
  - ・僧帽弁逸脱, 上行大動脈径の軽度拡張 (Z score  $< 2$  または大動脈根部解離), 多系統症状<sup>#</sup> (5 点未満) があるが, 水晶体偏位がない場合, 僧帽弁逸脱症候群 (mitral valve prolapse syndrome ; MVPS) と診断。

## 家族歴がある場合

- (5) 水晶体偏位および上記で診断された MFS の家族歴があれば MFS と診断。
- (6) 多系統症状<sup>#</sup> (7 点以上) および上記で診断された MFS の家族歴があれば MFS と診断\*。
- (7) 上行大動脈拡張 (20 歳以上で Valsalva洞部での径の Z score  $\geq 2$ , 20 歳未満で Valsalva洞部での径の Z score  $\geq 3$ ) および上記で診断された MFS の家族歴があれば MFS と診断\*。

\* Shprintzen-Goldberg 症候群, Loeys-Dietz 症候群, 血管型 EDS の臨床的特徴がない, または, 必要に応じて *TGFBR1* および *TGFBR2* 遺伝子検査や III 型コラーゲン生化学検査または *COL3A1* 遺伝子検査を行った後に診断。

## \* 多系統症状のスコアリング

- ・ Wrist sign および thumb sign  $\rightarrow$  3 点 (どちらか  $\rightarrow$  1 点)
- ・ 鳩胸  $\rightarrow$  2 点 (漏斗胸または胸郭左右差  $\rightarrow$  1 点)
- ・ 足変形  $\rightarrow$  2 点 (単純な扁平足  $\rightarrow$  1 点)
- ・ 気胸  $\rightarrow$  2 点
- ・ 硬膜拡張  $\rightarrow$  2 点
- ・ 寛骨臼突出  $\rightarrow$  2 点
- ・ 上節/下節比の減少および arm span/身長比の増加および重度側彎がないこと  $\rightarrow$  1 点
- ・ 側彎または胸腰椎後彎  $\rightarrow$  1 点
- ・ 肘関節進展制限  $\rightarrow$  1 点
- ・ 顔貌上の特徴 (長頭, 眼球陥凹, 眼瞼裂斜下, 頬部低形成, 下顎後退のうち 3 項目以上)  $\rightarrow$  1 点
- ・ 皮膚線条  $\rightarrow$  1 点
- ・ 近視 (3 ジオプトリを超える)  $\rightarrow$  1 点
- ・ 僧帽弁逸脱 (あらゆるタイプ)  $\rightarrow$  1 点

すべてを満たすと 20 点, 7 点以上で多系統症状の関与ありと判断。

b *FBNI* 変異の判断基準

- ・ Marfan 症候群家系において過去に認められている変異
- ・ de novo (新規の) 変異 (社会的父親が遺伝学的父親であると確認されていること, 両親に症状がないこと, 変異が下記のカテゴリに属すること)
- ・ ナンセンス変異
- ・ 欠失または挿入変異 (フレームシフトがあっても, なくても)
- ・ スプライス変異 (標準的な GT-AG ルールを障害するもの, または, mRNA/cDNA レベルでスプライス異常が示されたもの)
- ・ ミスセンス変異 (システイン残基を置換するもの, または, 新たにシステイン残基が生じるもの)
- ・ ミスセンス変異 [進化的に保存されている EGF のコンセンサス配列 "(D/N)X(D/N) (E/Q)X<sub>m</sub>(D/N)X<sub>n</sub>(Y/F)" を障害するもの. m および n はさまざまな数のアミノ酸残基を示す. D はアスパラギン酸を, N はアスパラギンを, E はグルタミン酸を, Q はグルタミンを, Y はチロシンを, F はフェニルアラニンを示す].
- ・ その他のミスセンス変異
- ・ 6 回以上の減数分裂において *FBNI* 遺伝子と連鎖

## 文 献

- 1) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndrome : revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998 ; 77 : 31.
- 2) 古庄知己. デルマトン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* 2011 ; 59 : 305.
- 3) Dietz HC (Dec 2011). Marfan syndrome. In : *GeneReviews at GeneTests : Medical Genetics Information Resource (database online)*. Copyright, University of Washington, Seattle, 1993-2006. Available from : URL : <http://www.genetests.org>. Accessed Dec 26, 2011.
- 4) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010 ; 47 : 476.
- 5) Malfait F, Wenstrup R, De Paepe A (Aug 2011). Ehlers-Danlos syndrome, Classic type. In : *GeneReviews at GeneTests : Medical Genetics Information Resource (database online)*. Copyright, University of Washington, Seattle, 1993-2006. Available from : URL : <http://www.genetests.org>. Accessed Dec 28, 2011.
- 6) Levy HP (Dec 2010). Ehlers-Danlos syndrome, Hypermobility type. In : *GeneReviews at GeneTests : Medical Genetics Information Resource (database online)*. Copyright, University of Washington, Seattle, 1993-2006. Available from : URL : <http://www.genetests.org>. Accessed Dec 28, 2011.
- 7) Pepin MG, Byers PH (May 2011). Ehlers-Danlos syndrome, Vascular type. In : *GeneReviews at GeneTests : Medical Genetics Information Resource (database online)*. Copyright, University of Washington, Seattle, 1993-2006. Available from : URL : <http://www.genetests.org>. Accessed Dec 28, 2011.
- 8) Kosho T, Miyake N, Mizumoto S, et al. 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* 2011 ; 32 : 1507.
- 9) Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, et al. 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 A* 2011 ; 155 : 1949.
- 10) Miyake N, Kosho T, Mizumoto S, et al. Loss-of-function mutations of *CHST14* in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat* 2010 ; 31 : 966.
- 11) Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011 ; 332 : 361.
- 12) 古庄知己. Ehlers-Danlos症候群の臨床・疫学. *日本胸部臨床* 2011 ; 70 : 329.
- 13) Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome : a prospective randomized, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2011 ; 376 : 1476.
- 14) De Paepe AM, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996 ; 62 : 417.
- 15) Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006 ; 312 : 117.
- 16) Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al. Angiotensin II receptor blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2787.
- 17) Larco RV, Dietz HC, Wruck LM, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of beta blocker therapy (atenolol) vs. angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J* 2007 ; 154 : 624.
- 18) Müberg K, de Nobele S, Devos D, et al. The Ghent Marfan Trial—A randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with  $\beta$ -blockers. *Int J Cardiol* 2011 Jan 14 [Epub ahead of print].

# Marfan 症候群, Ehlers-Danlos 症候群

Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome

古庄知己 \*Kosho Tomoki

**定義・概念：**Marfan 症候群(MFS)は、骨格・眼・心血管症状など多系統の合併症に特徴づけられる常染色体優性遺伝疾患であり、*FBN1* 遺伝子の変異により発症する。*TGFBR1*, または *TGFBR2* 遺伝子変異に基づく Loeys-Dietz 症候群などの類縁疾患が見出されている。

Ehlers-Danlos 症候群(EDS)は、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であり、6つの主病型に分類されている。いずれもコラーゲン分子そのもの、または修飾酵素の遺伝子変異により生じる。近年、大病型に属さない新たな病型が、その生化学的・遺伝学的基盤とともに発見されている(表1)。

**病態生理：**MFS の原因遺伝子 *FBN1* は、細胞外マトリックスの主要な構成要素である微小線維の主たる構成蛋白 fibrillin-1 をコードする。*FBN1* の変異に基づき

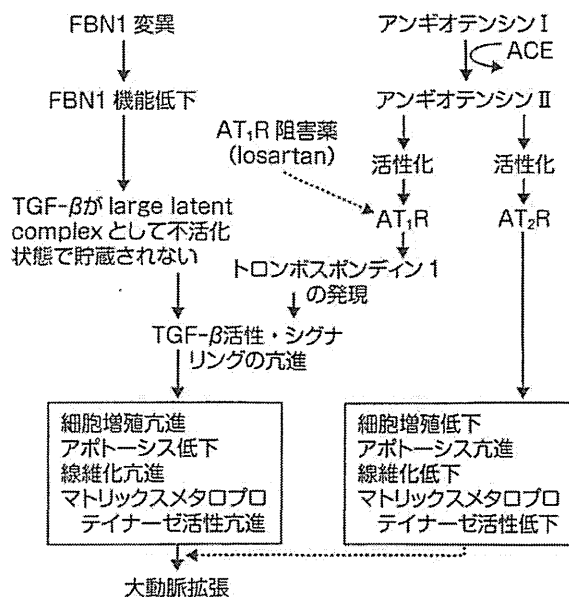


図 Marfan 症候群における大動脈病変の発症機序

TGF-β が異常活性化し、1型アンジオテンシンII受容体(AT<sub>1</sub>R)を介した経路により、細胞外マトリックスの脆弱性をきたし、動脈病変にいたる。他方2型アンジオテンシンII受容体(AT<sub>2</sub>R)を介した経路は動脈病変を軽減する方向で作用している(図)。

表1 Ehlers-Danlos 症候群の分類

	頻度/患者数	遺伝形式	原因遺伝子
<b>大病型</b>			
古典型(classical type)	1/20,000	AD	COL5A1, COL5A2
関節可動性亢進型(hypermobility type)	1/5,000~20,000	AD	大多数は不明 少数例で TNXB
血管型(vascular type)	1/50,000~250,000	AD	COL3A1
後側彎型(kyphoscoliosis type)	1/100,000	AR	PLOD
多発関節弛緩型(arthrochalasia type)	約30人	AD	COL1A1*, COL1A2*
皮膚脆弱型(dermatosparaxis type)	8人	AR	ADAMTS-2
<b>その他の病型</b>			
Brittle cornea syndrome	11人	AR	ZNF469
EDS-like syndrome due to tenascin-XB deficiency	10人	AR	TNXB
Progeroid form	3人	AR	B4GALT7
Cardiac valvular form	4人	AR	COL1A2
EDS-like spondylocheirodysplasia	8人	AR	SLC39A13
Kosho Type(D4ST-1-deficient EDS)	22人	AR	CHST14

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝

COL5A1: V型プロコラーゲン α<sub>1</sub>鎖遺伝子, COL5A2: V型プロコラーゲン α<sub>2</sub>鎖遺伝子, TNXB: テナシン X 遺伝子, PLOD: リジルヒドロキシラーゼ遺伝子, \*: スプライス異常によるエクソン6のスキップ, ADAMTS-2: プロコラーゲン I N-プロテイナーゼ遺伝子, ZNF469: コラーゲン生合成・組織化にかかわる転写因子の遺伝子, B4GALT7: β<sub>4</sub>ガラクトース転移酵素-7(GalT-1)遺伝子, SLC39A13: 亜鉛トランスポーター機能をもつ蛋白の遺伝子, CHST14: デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素(D4ST-1)遺伝子

表 2 Marfan 症候群の診断における Ghent の基準

系統	大基準	小基準	関与
家族歴	1 度近親が Marfan 症候群の診断基準を満たす患者 既知の <i>FBN1</i> 変異を有する 家族内の診断が明らかな Marfan 症候群患者が <i>FBN1</i> 近傍のハプロタイプを共有	なし	
骨格	以下の 4 項目を満たす 鳩胸  手術を要する漏斗胸 上節-下節比の減少または arm span/身長 > 1.05 Wrist sign, Thumb sign 側彎 (>20°) または脊椎すべり症 肘関節伸展制限 (<170°) 扁平足 (内踝の内側変位による) 寛骨臼突出	中等度の漏斗胸 関節可動性亢進  高口蓋 (歯芽の密生を伴う) 顔貌上の特徴 (長頭症, 頬部低形成, 眼球陥没, 下顎後退, 眼裂斜下)	大基準 2 項目 大基準 1 項目および 小基準 2 項目
眼	水晶体変位	平坦な角膜 (角膜鏡で測定) 眼軸長増加 (>23.5 mm, 超音波検査で測定) 虹彩または毛様体筋低形成 (縮瞳制限をきたす)	小基準 2 項目
心血管	上行大動脈拡張 (少なくとも Valsalva 洞部, 大動脈弁逆流はあってもなくてもよい) 上行大動脈解離	僧帽弁逸脱 (僧帽弁逆流はあってもなくてもよい) 肺動脈拡張 (<40 歳, 肺動脈弁狭窄や末梢性肺動脈狭窄などの原因がない) 僧帽弁輪石灰化 (<40 歳) 下行または腹部大動脈拡張または解離 (<50 歳)	小基準 1 項目
肺	なし	自然気胸 肺尖部の bleb	小基準 1 項目
皮膚	なし	体重増加, 妊娠, 反復性外力と関係のない皮膚線条 反復性または切開痕ヘルニア	小基準 1 項目
硬膜	腰仙部硬膜拡張 (CT または MRI で観察)	なし	

## 発端者の診断

2 系統臓器が大基準を満たし, 他に 1 系統臓器の関与。

既知の遺伝子変異が検出された場合, 1 系統臓器が大基準を満たし, ほかに 1 系統臓器の関与。

発端者の血縁者の診断: 家族のなかに 1 系統臓器の大基準を満たす者がいて, 本人の 1 系統臓器の大基準, ほかに 1 系統臓器の関与あり。

古典型 EDS は V 型コラーゲン遺伝子変異による, 血管型 EDS は III 型コラーゲン遺伝子変異による dominant negative 効果またはハプロ不全に基づき発症する。最近, 疾患概念が確立した古庄型 EDS は, デルマタン 4-O-硫酸基転移酵素-1 の欠損に基づき, 代表的なデルマタン硫酸 (DS) 含有プロテオグリカンであるデコリンのグリコサミノグリカン鎖の組成が変化し (DS の消失, コンドロイチン硫酸への置換), デコリンが媒介するコラーゲン細線維の assembly 不全をきたすことによって進行性の結合組織脆弱性を生じる。

臨床症状・経過・予後: MFS の臨床症状は診断基準を参照されたい (表 2, 従来型, 最近改訂)。生命予後に影響するもっとも重要な症状は心血管症状であり, 大動脈解離につながる Valsalva 洞部の上行大動脈拡張, 僧帽弁逸脱などを呈する。

EDS の主病型の臨床症状は診断基準を参照されたい (表 3)。血管型 EDS では, 血管破裂・解離, 腸破裂, 臓器破裂が 70% の成人例における初発症状となる。新生児期, 内反足, 先天性股関節脱臼を, 小児期, 鼠径ヘルニア, 気胸, 反復性関節脱臼・亜脱臼を合併し得る。妊婦は, 分娩前後の動脈・子宮破裂により, 死亡する危険