

表3 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 広い萎縮性瘢痕 関節過動性	スムーズでベルベット様の皮膚 軟属腫様偽腫瘍(肘・膝など圧力のかかる部位に生じる瘢痕に付随する肉質の隆起病変) 皮下球状物(四肢骨の皮下に生じる可動性の小さく固い結節) 関節過動性による合併症(捻挫, 脱臼, 亜脱臼, 扁平足) 筋緊張低下・運動発達遅滞 内出血しやすい 組織過伸展・脆弱性による合併症(裂孔ヘルニア, 脱肛, 頸椎不安定性) 外科的合併症(術後ヘルニア) 家族歴
関節型	全身性関節過動性 皮膚症状(柔らかいが, 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, 萎縮性瘢痕がある。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, 薄い瘢痕, 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	広い瘢痕性萎縮 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(瘢痕性萎縮を含む) 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 垂れ下がり緩んだ皮膚	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, 鼠径)

性がある(～12%)。古庄型 EDS は、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。

治療方針・治療基準: 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、起こり得る合併症の早期発見・早期治療を行うことである。

MFS では、大動脈解離の予防として、診断された全例に β 遮断薬投与(atenolol など)を考慮する。また、上記病態に基づき、AT₁R 阻害作用をもつ降圧薬 losartan の有効性が期待されている。Valsalva 洞部の径が5 cm に達したら、人工血管置換術を行う。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、より早い段階での手術を考慮する。

EDS では、各病型に共通した皮膚、関節の過進展性・脆弱性に対しては、その保護(外傷の予防や補装具の使用など)を行う。血管型 EDS では、動脈合併症の予防のため、celiprolol の投与を考慮する。

Key Words: Marfan 症候群, Ehlers-Danlos 症候群, 結合組織脆弱性, *FBN1*, コラーゲン

*信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
〔〒390-8621 松本市旭 3-1-1〕
TEL 0263-37-2618 FAX 0263-37-2619
E-mail: ktomoki@shinshu-u.ac.jp

* * *

XIV 結合組織異常

エーラスダンロス症候群

Ehlers-Danlos syndrome

Key words: エーラスダンロス症候群, 古典型, 関節型, 血管型, 古庄型

古庄知己

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¹⁾。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)²⁾。

本稿では、主要病型である古典型、関節型、血管型、および最近著者らが疾患概念を確立した古庄型(暫定名称)につき概要を述べる。

1. 概念・定義

各病型の概念・定義は、表1および診断基準

表1 Ehlers-Danlos 症候群の分類

	頻度/患者数	遺伝形式	原因遺伝子
大病型			
古典型(classical type)	1/20,000	AD	<i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i>
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 <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>
その他の病型			
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*: テネイシンX遺伝子, *COL3A1*: III型プロコラーゲン $\alpha 1$ 鎖遺伝子, *PLOD*: リジルヒドロキシラーゼ遺伝子, *COL1A1*: I型プロコラーゲン $\alpha 1$ 鎖遺伝子, *COL1A2*: I型プロコラーゲン $\alpha 2$ 鎖遺伝子, *: 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(GalT-1)遺伝子, *SLC39A13*: 亜鉛トランスポーター機能をもつタンパクの遺伝子, *CHST14*: デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1(D4ST-1)遺伝子。

Tomoki Kosho: Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine 信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部

表2 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(柔らかいが, 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

(表2)¹⁾にて整理される。古典型は, *CHST14* 遺伝子変異に基づき, 同遺伝子のコードするデルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1(D4ST-1)の活性低下により, 先天性多発関節拘縮症や顔貌上の特徴などの発生異常, 皮膚・関節の過伸展性

・脆弱性, 巨大皮下血腫などの進行性結合組織脆弱性を伴う常染色体劣性遺伝疾患である^{2,3)}。

2. 疫学

表1に論文報告されている各病型の頻度を示

表2つづき

病型	大基準	小基準
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(瘢痕性萎縮を含む) 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)

す。我が国においては、平成21-23年度難治性疾患克服研究事業‘エーラスタンロス症候群(主に血管型および新型)の実態把握および診療指針の確立(EDS班)’(研究代表者:古庄知己)による調査において、血管型は58家系66人、古庄型は16家系18人が見いだされた。

3. 病 因

表1に各病型の原因遺伝子を示す。

4. 病 態

(1) 古典型: 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本鎖構造をもち、様々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。その他、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⁴⁾。

(2) 関節型: ごく少数例においてテネイシンX遺伝子(TNXB)の変異が見いだされているが、大多数の例では原因不明である⁵⁾。

(3) 血管型: III型コラーゲンは、 $\alpha 1$ 鎖のみの3本鎖構造をもち、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⁶⁾。

(4) 古庄型: 原因遺伝子 CHST14 は、D4ST-1をコードする。古庄型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鎖の組成変化(デルマタン硫酸が消失し、すべてコンドロイチン硫酸に置換)→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1-I, II)²⁷⁾。

5. 診断と鑑別診断

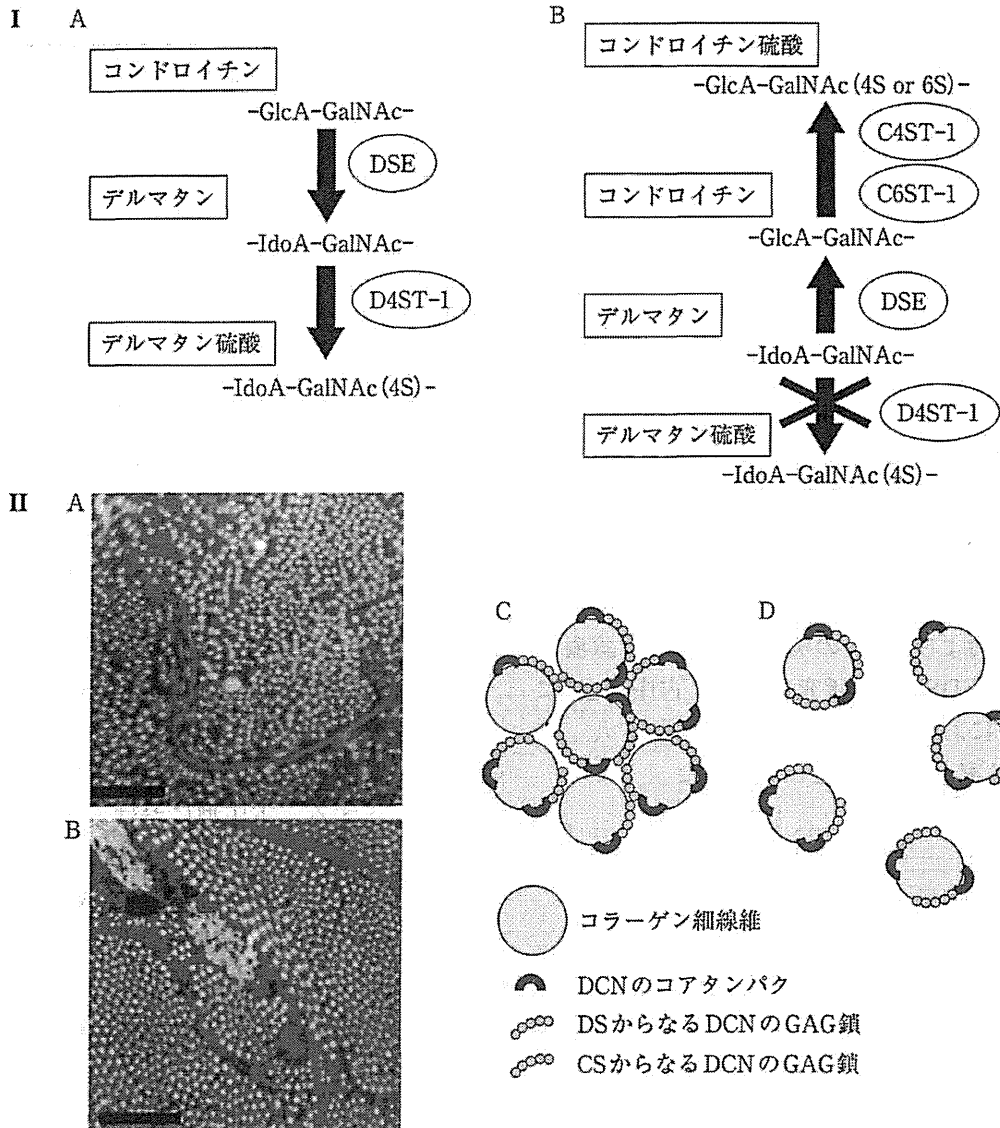
表2に各病型の診断基準を示す。

古典型では、診断は臨床症状に基づいて行われる¹³⁾。皮膚の過伸展性および脆弱性に基づく萎縮性瘢痕を図1-III-A, Bに示す。

関節型では、診断は臨床症状に基づいて行われる¹³⁾。顕著な関節過伸展性を図1-III-Cに示す。

血管型では、臨床症状から疑い。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検査により診断される³⁾。薄く皮下静脈が透見される皮膚を図1-III-Dに示す。

古庄型の臨床症状は多系統に及ぶ: 頭蓋顔面(泉門開大, 眼間開離, 小眼瞼, 眼瞼裂斜下, 青色強膜, 高口蓋, 小さい口), 骨格(やせ型, 内転母指・内反足など先天性多発関節拘縮, 胸



郭・脊椎・足変形，独特な形態の指，皮膚（過伸展性・弛緩，易出血性，脆弱性，手掌の皺），心臓血管（弁の異常，巨大皮下血腫），消化器（便秘，腸憩室），呼吸器（血・気胸），泌尿器（腎・膀胱結石，停留睪丸），眼（斜視，屈折異常，緑内障，網膜剥離），筋緊張低下，粗大運動発達遅滞，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^{2,3,8)}。

それぞれ他のEDS病型を鑑別する必要がある。古庄型では先天性関節拘縮や早期発症骨格

症状を呈する他疾患（先天性多発関節拘縮症，新生児[早期発症]Marfan症候群，Loeys-Dietz症候群，Beals症候群など）との鑑別を要する。

6. 治療と予後

各病型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³⁾。

(1) 古典型：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

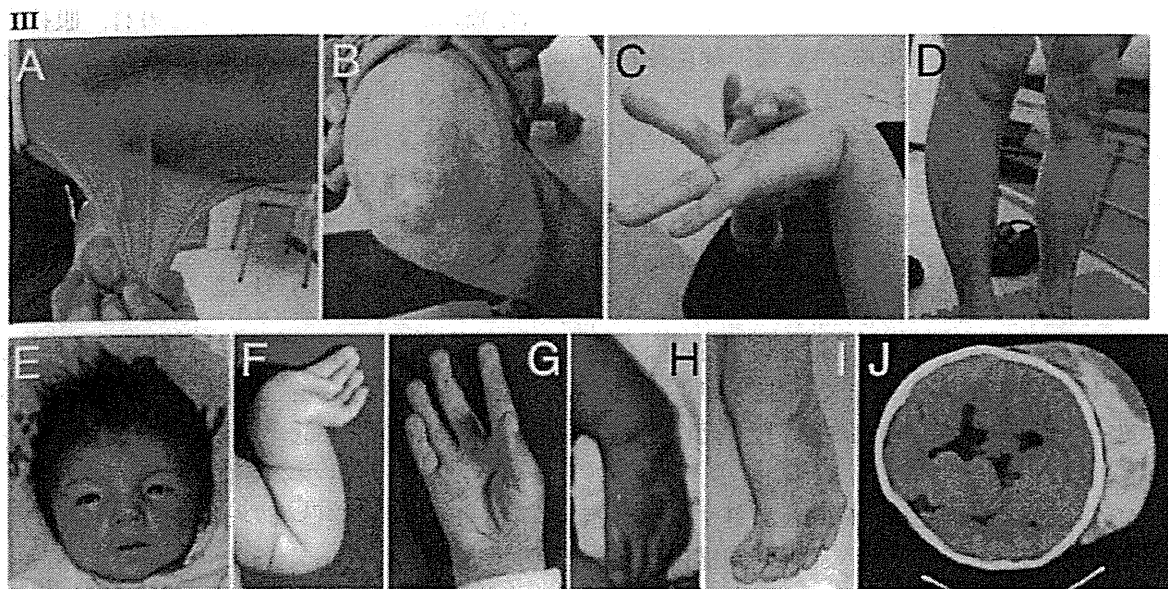


図1 古庄型EDSの病態および各病型の臨床写真

I. デルマタン硫酸の生合成：正常では(A)，まずプロテオグリカンのコアタンパク質上にある特定のセリン残基に特定の4糖が結合し，その後[GlcA-GalNAc]の2糖繰り返し領域が合成され，コンドロイチンが生成される．続いて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(DoA)となる．これにより，デルマトンの2糖配列[DoA-GalNAc]_nが形成される．その後，主としてD4ST-1によるGalNAc残基の4位硫酸化による修飾を受けて，成熟したデルマタン硫酸が合成される．古庄型EDS患者においてD4ST-1の活性が消失すると(B)，いったんデルマタンが合成されてもDSEが逆反応してコンドロイチンに戻り，C4ST-1やC6ST-1といった硫酸基転移酵素による硫酸化修飾を受け，すべて成熟したコンドロイチン硫酸となる．

II. 電顕所見(×30,000)：患者(A)では，コントロール(B)に比べ，コラーゲン細線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1μmを示す．推定される進行性結合組織脆弱性の発症機構：正常(C)，患者(D)．

III. 身体所見：古典型EDS(A, B)，関節型(C)，血管型(D)，古庄型(E-J)．

(以下の文献に掲載された図を編集して作製した．古庄知己：デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1欠損に基づく新型エーラスタンロス症候群の発見と疾患概念の確立．信州医誌 59: 305-319, 2011. Miyake N, et al: Loss-of-function mutations of *CHST14* in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat* 31: 966-974, 2010. Kosho T, et al: 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 A* 138A: 282-287, 2005. Kosho T, et al: 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 A* 152A: 1333-1346, 2010.)

縫合は十分注意して行う．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．ビタミンC投与で内出血が軽減される可能性がある³⁾．

(2) 関節型：適切な理学療法，補装具の使用(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などの対応を行う³⁾．

(3) 血管型：疑われたとき，診断がついたと

き，および診断後定期的に，MRAにより頭頸部の，造影CTにより胸腹部，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いだされた場合，また高血圧を有する場合，血圧コントロールを厳格に行う．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，動脈病変に対する予防効果が示された⁹⁾．著者は，本薬剤が禁忌でなければ，動脈病変の有無にかかわらず投与を考慮すべきであると考えている．

急性の動脈病変(瘤, 解離)が生じた場合, 可能なかぎり保存的に対処するが(安静, 降圧剤投与), 病状が進行する場合, 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細心の注意を払い手術を行う。腸破裂の予防として, 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, 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³⁾。20歳までに25%が, 40歳までに80%が重大な合併症を生じ, 死亡年齢の中央値は48歳とされている⁶⁾。

(4) 古庄型: 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, (血)気胸や憩室穿孔を発症すればその治療を行う^{2,8)}。

おわりに

EDSについて, 古典型, 関節型, 血管型, 古庄型を中心に概説した。欧米に比べて, 我が国ではEDSの認知度が低く, 適切な診断, 治療を受けていない患者も少なくないと推測される。本稿が, EDS患者の診療の一助になれば幸いである。

圖文 献

- 1) Beighton P, et al: Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology. Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation(USA) and Ehlers-Danlos Support Group(UK). *Am J Med Genet* 77: 31-37, 1998.
- 2) 古庄知己: デルマタン4-O-硫酸基転移酵素-1欠損に基づく新型エーラスダンロス症候群の発見と疾患概念の確立. *信州医誌* 59: 305-319, 2011.
- 3) 古庄知己: 結合組織脆弱疾患—Marfan症候群とEhlers-Danlos症候群. *内分泌・糖尿病・代謝* 34: 210-220, 2012.
- 4) Malfait F, et al(Aug 2011): Ehlers-Danlos syndrome, Classic type. In: *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource(database online)*. Copyright, University of Washington, Seattle, 1993-2006. Accessed Dec 28, 2011. [<http://www.genetests.org>]
- 5) 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. Accessed Dec 28, 2011. [<http://www.genetests.org>]
- 6) 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. Accessed Dec 28, 2011. [<http://www.genetests.org>]
- 7) Miyake N, et al: Loss-of-function mutations of *CHST14* in a new type of Ehlers-Danlos syndrome. *Hum Mutat* 31: 966-974, 2010.
- 8) Shimizu K, 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* 155A: 1949-1958, 2011.
- 9) Ong KT, et al: Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomized, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 376: 1476-1484, 2010.

