

## EDS の新しい病型分類一覧

	病型名	略語	遺伝形式	遺伝学的基盤	タンパク質
1	古典型 EDS Classical EDS	cEDS	AD	大多数 : <i>COL5A1</i> , <i>COL5A2</i> 稀 : <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.Arg312Cys	V型コラーゲン I型コラーゲン
2	類古典型 EDS Classical-like EDS	clEDS	AR	<i>TNXB</i>	テネイシン XB
3	心臓弁型 EDS Cardiac-valvular EDS	cvEDS	AR	<i>COL1A2</i> <i>COL1A2</i> の NMD を来す変異が両アリルに存在、I型プロコラーゲン $\alpha$ 2鎖の欠損	I型コラーゲン
4	血管型 EDS Vascular EDS	vEDS	AD	大多数 : <i>COL3A1</i> 稀 : <i>COL1A1</i> c.934C>T, p.Arg312Cys c.1720C>T, p.Arg574Cys c.3227C>T, p.Arg1093Cys	III型コラーゲン I型コラーゲン
5	関節過可動型 EDS Hypermobility EDS	hEDS	AD	不明	不明
6	多発関節弛緩型 EDS Arthrochalasis EDS	aEDS	AD	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	I型コラーゲン
7	皮膚脆弱型 EDS Dermatosparaxis EDS	dEDS	AR	<i>ADAMTS2</i>	ADAMTS-2
8	後側彎型 EDS Kyphoscoliosis EDS	kEDS	AR	<i>PLOD1</i> <i>FKBP14</i>	LH1 FKBP14?
9	脆弱角膜症候群 Brittle Cornea syndrome	BCS	AR	<i>ZNF469</i> <i>PRDM5</i>	ZNF469 PRDM5
10	脊椎異形成型 EDS Spondylodysplastic EDS	spEDS	AR	<i>B4GALT7</i> <i>B4GALT6</i> <i>SLC39A13</i>	$\beta$ 4GalT7 $\beta$ 4GalT6 ZIP13
11	筋拘縮型 EDS Musculocontractural EDS	mcEDS	AR	<i>CHST14</i> <i>DSE</i>	D4ST1 DSE
12	ミオパチー型 EDS Myopathic EDS	mEDS	AD または AR	<i>COL12A1</i>	XII型コラーゲン
13	歯周型 EDS Periodontal EDS	pEDS	AD	<i>C1R</i> <i>C1S</i>	C1r C1s

AD : 常染色体優性遺伝、AR : 常染色体劣性遺伝、NMD : nonsense-mediated RNA decay (ナンセンス・メディオエイテド・RNA・ディケイ)

## 古典型 EDS <Classical EDS (cEDS)>

遺伝形式：常染色体優性遺伝

### 【大基準】

1. 皮膚過伸展性および萎縮性瘢痕
2. 全身関節過可動

### 【小基準】

1. 易出血性
2. やわらかく、生パンのこね粉のような皮膚
3. 皮膚脆弱性（または外傷による裂傷）
4. モルスコム偽腫瘍（肘や膝のような圧迫される部位の瘢痕で認められる塊状の病変）
5. 皮下球状体（前腕や下腿前面の皮下組織の骨突起部に認められる小さく、固い小結節状で可動性のある球状塊）
6. ヘルニア（またはその既往）
7. 内眼角贅皮
8. 関節過可動の合併症（捻挫、脱臼/亜脱臼、疼痛、柔軟な扁平足等）
9. 臨床診断基準を満たす1度近親の家族歴

### 【古典型 EDS を示唆する最小診断基準】

- ・ 大基準のうち、皮膚過伸展性および萎縮性瘢痕  
加えて、
- ・ もう一つの大基準である全身関節過可動、  
および/または、少なくとも3つの小基準

最終診断には分子遺伝学的検査が必須

>90%、*COL5A1* または *COL5A2*

まれに、*COL1A1* c.934C>T; p.Arg312Cys

## 類古典型 EDS <Classical-like EDS (clEDS)>

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

### 【大基準】

1. ベルベット様の感触を伴うが、萎縮性瘢痕を伴わない皮膚過伸展性
2. 反復性脱臼（最も頻度が高いのは肩と足首）を伴うこともあれば、伴わないこともある全身関節過可動
3. 易出血性（内出血しやすい）

### 【小基準】

1. 足の変形：幅広い肉付きのよい足先、過剰皮膚を伴った単趾症、扁平足、外反母趾、圧迫性丘疹（起立時に踵の正中側方に、筋膜から真皮に向けた脂肪塊がヘルニアを起こしたもの。小さいが痛みを伴う場合もある）
2. 心不全を伴わない下肢の浮腫
3. 軽度の遠位および近位筋力低下
4. 軸索型ポリニューロパチー
5. 手足の筋萎縮
6. 早老症様の手、マレット指（伸筋腱の異常により、指の遠位指節関節が伸ばせなくなったもの）、屈指症、単指症
7. 膣/子宮/直腸脱

### 【類古典型 EDS を示唆する最小限の診断基準】

- ・ 上記3つの大基準および常染色体劣性遺伝に矛盾しない家族歴

最終診断には分子遺伝学的検査が必須

*TNXB*

## 心臓弁型 EDS < Cardiac-Valvular EDS (cvEDS) >

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

### 【大基準】

1. 重度で進行性の心臓弁に関する問題（大動脈弁、僧帽弁）
2. 皮膚過伸展性、萎縮性瘢痕、薄い皮膚、易出血性
3. 関節過可動（全身性、または、小関節に限局）

### 【小基準】

1. 鼠径ヘルニア
2. 胸郭変形（特に漏斗胸）
3. 関節脱臼
4. 足変形（扁平足、外反扁平足、外反母趾）

### 【心臓弁型 EDS を示唆する最小限の診断基準】

- ・ 大基準の 1（重度で進行性の心臓弁に関する問題）、および、常染色体劣性遺伝に矛盾しない家族歴加えて、
- ・ 他の 1 つの大基準
- ・ および/または、少なくとも 2 つの小基準

最終診断には分子遺伝学的検査が必須

I 型プロコラーゲン  $\alpha 2$  鎖が完全に欠損する *COL1A2* の両アレル性変異（NMD を来す）

## 血管型 EDS <Vascular EDS (vEDS)>

遺伝形式：常染色体優性遺伝

### 【大基準】

1. *COL3A1* 変異が確認された血管型 EDS の家族歴
2. 若年性動脈破裂
3. 憩室やその他の腸管異常がない状態での特発性 S 状結腸破裂
4. 帝王切開歴および/または分娩前後の重度会陰裂傷がない状態での第 3 トリメスターにおける子宮破裂
5. 外傷がない状態での頸動脈-海綿静脈洞瘻

### 【小基準】

1. 外傷がない状態での易出血性、および/または、頬や背部といった通常見られない場所の内出血
2. 薄く、静脈が透見される皮膚
3. 顔貌上の特徴
4. 特発性気胸
5. 末端早老症
6. 先天性内反足
7. 先天性股関節脱臼
8. 小関節の過可動
9. 腱および筋の破裂
10. 円錐角膜
11. 歯肉後退および脆弱性
12. 早期発症静脈瘤（女性であれば 30 歳前、出産経験ない状態での発症）

### 【血管型 EDS を示唆する最小限の診断基準】

血管型 EDS の家族歴、40 歳前の動脈破裂または解離、原因不明の S 状結腸破裂、または、特発性気胸が、他の血管型 EDS の特徴とともに見出されたら、診断のための遺伝学的検査を行う。テロ接合性の *COL3A1* 変異

稀な例外として

*COL1A1* における特定部位のアルギニンからシステインへの変異

c.934C>T, p.Arg312Cys

c.1720C>T, p.Arg574Cys

c.3277C>T, p.Arg1093Cys

## 過可動型 EDS <Hypermobile EDS (hEDS)>

遺伝形式：常染色体優性遺伝

分子遺伝学的基盤：不明

### 【臨床診断】

基準 1 および基準 2 および基準 3

#### 基準 1：全身関節過可動（Generalized Joint Hypermobility：GJH）

Beighton スコア：思春期前では 6 以上、思春期男性および 50 までの女性では 5 以上、50 歳以上では 4 以上

#### 基準 2：以下の症状（A～C）を 2 つ以上

A および B

A および C

B および C

A および B および C

#### 症状 A：より全身的な結合組織疾患を示す系統的症状群（合計 5 項目が必須）

1. 通常ではない柔らかさを持った、または、ベルベット状の皮膚
2. 軽度の皮膚過伸展性
3. 説明のつかない皮膚線条、例えば青春期（思春期～成人期）、男性または思春期前の女性、における背部、鼠径部、大腿部、乳房および/または腹部の広い線条や赤い線条のようなもの（明らかな体脂肪や体重の増加や減少に関する病歴・自然歴・経過がない）。
4. 踵における両側の圧迫性丘疹。
5. 反復性または多発性の腹壁ヘルニア（臍、鼠径、すね等）。
6. 2 か所以上の萎縮性癍痕があるが、古典型 EDS に見られるような真に紙のような、および/または、血鉄素様の癍痕はない。
7. 病的肥満、あるいは、他の背景となる医学的状態の病歴がない状況での、小児、男性、出産経験のない女性における骨盤臓器脱、直腸脱、および/または、子宮脱。
8. 歯の叢生、および、高くまたは狭い口蓋。
9. 以下の 1 つ以上の所見で示されるくも状指、(i) 両側の手首サイン（Steinberg サイン）陽性、(ii) 両側の親指サイン（Walker サイン）陽性。
10. 腕の長さ（arm span）/身長比 $\geq 1.05$ 。
11. 厳密な心エコー基準に基づく軽度以上の僧帽弁逸脱。

- 1 2. Z-スコア > +2 の大動脈基部拡張。

**症状 B :** 本診断基準を独立に満たす 1 人以上の一度近親者の罹患を伴う家族歴

**症状 C :** 筋骨格系の合併症（少なくとも 1 項目が必須）

1. 毎日繰り返され、最低 3 か月以上持続する、2 つ以上の四肢筋骨格系の疼痛。
2. 3 か月以上持続する慢性で広範囲な疼痛。
3. 外傷のない状態での関節脱臼の反復、または、明らかな関節の不安定さ（a または b）。
  - a. 同一関節における 3 回以上の非外傷性脱臼、または、2 つの異なる関節において異なる時に生じた 2 回以上の非外傷性脱臼。
  - b. 外傷とは無関係な 2 つ以上の部位における、医学的に確定した関節不安定性。

**基準 3 :** 以下全ての項目を満たす。

1. 異常な皮膚脆弱性がないこと。あれば、他病型を考慮する。
2. 自己免疫性リウマチ性疾患を含め、他の先天性または後天性の結合組織疾患を否定すること。後天性の結合組織疾患（ループス、リウマチ性関節炎など）の患者において、過可動型 EDS も持っているとの診断をするには基準 2 の症状 A と症状 B を必要とする。この場合、基準 2 の症状 C（慢性疼痛および/または不安定性）は数えられない。
3. 筋緊張低下および/または結合組織弛緩による関節過可動性をも含む鑑別診断を除外すること。例えば、神経筋疾患（ミオパチー型 EDS、ベツレム型ミオパチーなど）、他の遺伝性結合組織疾患（他の EDS 病型、ロイス・ディーツ症候群、マルファン症候群など）、および骨系統疾患（骨形成不全症など）など。これらの疾患の除外は、経過、身体所見、および/または、分子遺伝学的検査に基づく。

**コメント :**

過可動型 EDS において、他にも多くの症状がみられるが、その大部分は、診断基準に取り入れるには感度・特異度ともに十分でない。こうした症状には、睡眠障害、起立性低血圧（起立性調節障害）、機能的胃腸疾患、自律神経失調症、不安、うつなどが含まれる。これらの症状は、関節症状よりも、身体の衰弱を来たしうるものであり、しばしば機能的や生活の質を障害し、患者を見出した際に確認すべきものである。これらの症状は診断基準には含まれないが、それら系統的症状があれば過可動型 EDS の鑑別を急ぎ考慮すべきである。今後の研究により、こうした症状と過可動型 EDS との関係を検証すること、サブグループまたはサブ表現型として記載していくこと、そして、過可動型 EDS の症状に対するエビデンスに基づくマネジメントを確立することが必要である。

## 多発関節弛緩型 EDS <Arthrochalasia type EDS (aEDS)>

遺伝形式：常染色体優性遺伝

### 【大基準】

1. 先天性両側股関節脱臼
2. 複数回の脱臼/亜脱臼を伴う重度の全身性関節過可動
3. 皮膚過伸展性

### 【小基準】

1. 筋緊張低下
2. 後側彎
3. X線で診断された軽度骨密度低下
4. 萎縮性瘢痕を含む組織脆弱性
5. 皮膚の易出血性

### 【多発関節弛緩型 EDS を示唆する最小限の診断基準】

- ・ 大基準の1、先天性両側股関節脱臼  
加えて
- ・ 大基準の3、皮膚過伸展性
- ・ または、大基準の2、全身関節過可動、および、少なくとも2つの小基準

最終診断には分子遺伝学的検査が必須

エクソン6の部分全体または部分的な欠失を来すヘテロ接合性の *COL1A1*、*COL1A2* 変異

## 皮膚脆弱型 EDS <Dermatosparaxis EDS (dEDS)>

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

### 【大基準】

1. 先天性または出生後の皮膚裂傷を伴う顕著な皮膚脆弱性
2. 出生時または乳児早期に明らか、または、その後の小児期に生じる顔貌上の特徴
3. 手首や足首には皮膚の折れ込みを生じるような、弛緩した、ほとんどたるんだ皮膚
4. 手掌の皺が増加
5. 重度の易出血性を呈し、皮下血腫・出血の危険がある
6. 臍ヘルニア
7. 出生後の成長障害
8. 短い四肢、手足
9. 結合組織脆弱性による出生前後の合併症

### 【小基準】

1. やわらかく、生パンのこね粉のような皮膚
2. 皮膚の過伸展性
3. 萎縮性瘢痕
4. 全身性関節過可動
5. 臓器脆弱性に関連した合併症（膀胱破裂、横隔膜破裂、直腸脱）
6. 運動発達遅滞
7. 骨量減少
8. 多毛
9. 歯の異常
10. 屈折異常（近視、乱視）
11. 斜視

### 【皮膚脆弱型 EDS を示唆する最小限の診断基準】

- ・ 大基準 1、顕著な皮膚脆弱性、および、大基準 2、顔貌上の特徴  
加えて、
- ・ 他の 1 つの大基準
- ・ および/または、3 つの小基準

最終診断には遺伝学的検査が必須

両アレル性の *ADAMTS2* 変異

## 後側彎型 EDS <Kyphoscoliosis EDS (kEDS)>

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

### 【大基準】

1. 先天性筋緊張低下
2. 先天性または早期発症後側彎（進行性または非進行性）
3. 脱臼/亜脱臼を伴う全身性関節過可動（特に肩、股、膝）

### 【小基準】

1. 皮膚過伸展性
2. 皮膚易出血性
3. 中等サイズの動脈破裂/瘤
4. 骨量減少/骨粗鬆症
5. 青色強膜
6. ヘルニア（臍、鼠径）
7. 胸郭変形
8. マルファン症候群様体型
9. 先天性内反足
10. 屈折異常（近視、遠視）

### 【遺伝子特異的な小基準】

#### 1. *PLOD1*

- ① 皮膚脆弱性（内出血しやすい、裂けやすい、創傷治癒不良、広い萎縮性瘢痕）
- ② 強膜および眼球脆弱性、破裂
- ③ 小角膜
- ④ 顔貌上の特徴

#### 2. *FKBP14*

- ① 先天性聴力障害（感音性、伝音性、混合性）
- ② 毛包性角化症
- ③ 筋萎縮
- ④ 膀胱憩室

### 【後側彎型 EDS を示唆する最小限の診断基準】

- 大基準 1、先天性筋緊張低下、および、大基準 2、先天性または早期発症後側彎加えて、
- 大基準 3、全身性関節過可動
- および/または、3つの小基準（遺伝子特異的でない項目、または、特異的な項目）

最終診断には遺伝学的検査が必須である。

大多数、両アレル性の *PLOD1* 変異

両アレル性の *FKBP14* 変異

## 脆弱角膜症候群 <Brittle Cornea Syndrome (BCS)>

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

### 【大基準】

1. 薄い角膜、破裂することも、しないこともある（角膜中心部の厚さはしばしば $<400\mu\text{m}$ ）
2. 早期発症進行性円錐角膜
3. 早期発症進行性球状角膜
4. 青色強膜

### 【小基準】

1. 破裂の既往としての角膜摘出、または、角膜癒痕
2. 角膜間質の進行性欠損、特に角膜中心部
3. 強度近視、眼軸長は正常または中等度増加
4. 網膜剥離
5. 聾、しばしば伝音性・感音性両方の要素を有する混合性、進行性、しばしば高音部の方が低下（純音聴力検査）
6. 張りに乏しい鼓膜
7. 股関節の異形成
8. 乳児期の筋緊張低下、ある場合も軽度
9. 側彎
10. 細長い手指
11. 遠位関節の過可動
12. 扁平足、外反母趾
13. 手指の軽度拘縮（特に第5指）
14. 柔らかく、ベルベット状の皮膚、（薄く）透ける皮膚

### 【脆弱角膜症候群を示唆する最小限の診断基準】

- ・ 大基準1、薄い角膜、破裂することも、しないこともある（角膜中心部の厚さはしばしば $<100\mu\text{m}$ ）  
加えて、
- ・ 少なくとも他の1つの大基準
- ・ および/または、他の小基準

最終診断には遺伝学的検査が必須である。

両アレル性 *ZNF469* 変異

両アレル性 *PRDM5* 変異

## 脊椎異形成型 EDS <Spondylodysplastic EDS (spEDS)>

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

### 【大基準】

1. 低身長（小児期に顕著）
2. 筋緊張低下（先天性重症から晩期発症軽症まで）
3. 四肢彎曲

### 【小基準】

1. 皮膚過伸展性、やわらかく、生パンのこね粉のような皮膚、薄く透けた皮膚
2. 扁平足
3. 運動発達遅滞
4. 骨量低下
5. 認知発達遅滞

### 【遺伝子特異的小基準】

#### 1. *B4GALT7*

- ① 橈尺骨癒合
- ② 両側肘関節拘縮または肘関節可動域制限
- ③ 全身性関節過可動
- ④ 手掌の単一屈曲線
- ⑤ 顔貌上の特徴
- ⑥ 重度の遠視
- ⑦ 角膜混濁

#### 2. *B3GALT6*

- ① 後側彎（先天性または早期発症、進行性）
- ② 関節過可動、全身性または遠位関節に限局、脱臼を伴う
- ③ 関節拘縮（先天性または進行性）（特に手）
- ④ 手指の特徴（細長い、先細り、へら状、幅広い末節を伴う）
- ⑤ 先天性内反足
- ⑥ 顔貌上の特徴
- ⑦ 歯の脱臼、異形成
- ⑧ 特徴的 X 線所見
- ⑨ 特発性の多発骨折を伴う骨粗鬆症

- ⑩ 上行大動脈瘤
- ⑪ 肺低形成、拘束性肺疾患

### 3. *SLC39A13*

- ① 青色強膜を伴い突出した眼
- ② 細かい手掌の皸
- ③ 母指球筋萎縮、先細りの手指
- ④ 遠位関節の過可動
- ⑤ 特徴的 X 線所見

#### 【脊椎異形成型 EDS を示唆する最小限の診断基準】

- ・ 大基準 1、低身長、および、大基準 2、筋緊張低下  
加えて、
- ・ 特徴的 X 線所見および他の少なくとも 3 つの小基準（遺伝子非特異的または特異的）

最終診断には遺伝学的検査が必須である。

両アレル性 *B4GALT7* 変異

両アレル性 *B3GALT6* 変異

両アレル性 *SLC39A13* 変異

## 筋拘縮型 EDS <Musculocontractural EDS (mcEDS)>

遺伝形式：常染色体劣性遺伝

### 【大基準】

1. 先天性多発関節拘縮、特に母指の内転・屈曲拘縮および/または内反足
2. 頭蓋顔面の特徴、出生時または乳児早期に明らか
3. 特徴的皮膚所見、過伸展性、易出血性、萎縮性瘢痕を伴う脆弱性、手掌の過剰な皺

### 【小基準】

1. 反復性/慢性脱臼
2. 胸郭変形（平坦、漏斗胸）
3. 脊椎変形（側彎、後側彎）
4. 独特な手指の形態（先細り、細長い、円筒状）
5. 進行性足変形（外反足、扁平足、凹足）
6. 巨大皮下血腫
7. 慢性便秘
8. 結腸憩室
9. 気胸/血気胸
10. 腎結石/膀胱結石
11. 水腎症
12. 男児の停留精巣
13. 斜視
14. 屈折異常（近視、乱視）
15. 緑内障/眼圧上昇

### 【筋拘縮型 EDS を示唆する最小限の診断基準】

出生時または乳児早期、大基準 1、先天性多発関節拘縮、および、2、頭蓋顔面の特徴  
思春期から成人期、大基準 1、先天性多発関節拘縮、および、3、特徴的皮膚所見

最終診断には遺伝学的検査が必須である。

両アレル性の *CHST14* 変異

両アレル性の *DSE* 変異

## ミオパチー型 EDS <Myopathic EDS (mEDS)>

遺伝形式：常染色体優性または劣性遺伝

### 【大基準】

1. 先天性筋緊張低下、および/または、筋萎縮、年齢に伴い改善
2. 近位関節拘縮（膝、股、肘）
3. 遠位関節過可動

### 【小基準】

1. やわらかく、生パンのこね粉のような皮膚
2. 萎縮性瘢痕
3. 運動発達遅滞
4. 筋生検でミオパチー所見

### 【ミオパチー型 EDS を示唆する最小限の診断基準】

- ・ 大基準 1、年齢とともに改善する先天性筋緊張低下  
加えて、
- ・ 他の 1 つの大基準
- ・ および/または、3 つの小基準

最終診断には遺伝学的検査が必須である。

ヘテロ接合性または両アレル性の *COL12A1* 変異

## 歯周型 EDS <Periodontal EDS (pEDS)>

遺伝形式：常染色体優性遺伝

### 【大基準】

1. 早期発症（小児期または思春期）の重度かつ難治性の歯周炎
2. 歯肉欠損
3. 脛骨前面斑
4. 家族歴、1度近親者の罹患（臨床的診断基準を満たす）

### 【小基準】

1. 易出血性
2. 関節過可動、ほとんどが遠位関節
3. 皮膚過伸展性および脆弱性、異常な癒痕形成（広く、萎縮性）
4. 感染の頻度増加
5. ヘルニア
6. マルファン症候群様体型
7. 末端早老症
8. 血管が目立つ

### 【歯周型 EDS を示唆する最小限の診断基準】

- ・ 大基準 1、早期発症（小児期または思春期）の重度かつ難治性の歯周炎、
- ・ または、大基準 2、歯肉欠損  
加えて、
- ・ 少なくとも他の 2 つの大基準と 1 つの小基準

最終診断には遺伝学的検査が必須である。

ヘテロ接合性の *C1R* 変異

ヘテロ接合性の *C1S* 変異