

日本における エーラスダンロス症候群 の研究について

信州大学医学部附属病院

遺伝子診療部

古庄知己

JEFA第4回会合
平成22年5月23日
於:日本医科大学

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野

- 平成22年度 結合組織疾患
 - エーラスダンロス症候群
 - **Hypermobility症候群（関節型EDSを含む）** **NEW**
 - マルフアン症候群
 - ロイスディーツ症候群

エーラスダンロス症候群 (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

- 平成22年度
 - 研究代表者: 古庄知己
 - 研究分担者:
 - 福嶋義光(信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座)
 - 籾持淳(獨協医科大学皮膚科)
 - 渡邊淳(日本医科大学遺伝診療科、生化学・分子生物学)
 - 松本直通(横浜市立大学遺伝学)
 - 森崎裕子(国立循環器病研究センター研究所分子生物学部)
 - 三宅紀子(横浜市立大学遺伝学)
 - 鳴海洋子(信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座)

平成21年度の成果

エーラスダンロス症候群 (EDS) とは

- 皮膚、関節、血管など結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患 1/5,000人
- 6つの主病型、5〜の新しい病型

	頻度	遺伝形式	原因遺伝子	診断
古典型 (Classical type)	1/20,000	AD	<i>COL5A1, COL5A2</i>	臨床症状 V型プロコラーゲン遺伝子検査
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>	臨床症状より
血管型 (Vascular type)	1/50,000〜250,000	AD	<i>COL3A1</i>	Ⅲ型プロコラーゲン生化学検査, 遺伝子検査
後側彎型 (Kyphoscoliosis type)	1/100,000	AR	<i>PLOD</i>	尿中lysyl pyridinoline/hydroxylysyl pyridinoline比 遺伝子検査
多発関節弛緩型 (Arthrochalasia type)	約30例	AD	<i>COL1A1, COL1A2</i>	I型プロコラーゲン生化学検査, 遺伝子検査
皮膚脆弱型 (Dermatosparaxis type)	8例	AR	<i>ADAMTS-2</i>	I型プロコラーゲン生化学検査, 酵素活性測定, 遺伝子解析

研究目的

- **血管型EDS**の遺伝子解析および実態調査に基づく診療指針の構築
 - 主病型のなかで生命に関わる合併症を有する最も深刻な病型
- **新型EDS**の病態解明のための遺伝子解析、疾患概念の確立、および実態調査に基づく診療指針の構築
 - 我々が世界に先駆けて発見した病型

血管型

血管型EDS

- 概念：Ⅲ型コラーゲン(COL3A1)遺伝子の異常に基づき、薄く透けた皮膚、易出血性、特徴的顔貌、および動脈、腸管、子宮の脆弱性を呈する常染色体優性遺伝疾患
- 頻度：1／50,000~100,000人
- 主要症状：動脈破裂、腸管破裂、妊娠中の子宮破裂
- その他の身体的特徴：
 - 薄く透けている皮膚(特に胸腹部)
 - 易出血性(自然に、または容易に)
 - 特徴的顔貌(薄い口唇・人中、とがった顎、細い鼻、大きい目)
 - 末端早老症(特に手)
 - 小関節の過可動性
 - 腱・筋肉破裂
 - 早期発症静脈瘤
 - 頸動脈・海綿状静脈洞ろう(CCF)
 - 気胸、血気胸
 - 慢性関節亜脱臼、脱臼
 - 先天性股関節脱臼
 - 外反尖足(内反足)
 - 歯肉後退
 - GeneReviews (<http://www.geneclinics.org/>)

血管型EDS

- 診断：
 - 症状、経過から疑われる場合、
 - 皮膚生検、培養皮膚線維芽細胞の樹立
 - III型コラーゲンの生化学分析、遺伝子検査(ミスセンス変異～2/3)

血管型EDS

- 治療:

- 常に動脈、腸、内臓(子宮など)の脆弱性を念頭に入れる
- 動脈合併症:可能な限り保存的治療、状況により血管内治療、手術は危険が大きく最終手段
- 腸管破裂・穿孔(多くはS状結腸):外科的手術が必須
- 主治医と緊急医療機関との連携:可能な限り非侵襲的な方法で、生じやすい合併症から調べる。内視鏡、浣腸、血管造影はなるべく控える。造影CTが有効

血管型EDS

臨床的問題点

- 生命に関わる合併症を来しうる深刻な疾患
 - 自然歴には不明な点が多い
 - 合併症の誘因、効果的スクリーニング法、予防法、治療法は？
 - 遺伝カウンセリングのあり方は？
 - 認知度がきわめて低い
 - 患者数不明、診断されていない例も少なくないと予想
 - 診断に長時間を要したり、適切な治療を受けられないなどの問題
- 治療の有効性を含めた自然歴の具体的かつ詳細な情報収集に基づく診療指針の確立が急務
 - 日本において多施設共同調査が行われたことはない
 - 世界的にも国レベルの包括的調査はない

方法

- 日本における生化学分析・遺伝子解析実施施設
 - 獨協医科大学皮膚科
 - 日本医科大学遺伝診療科、生化学・分子生物学
 - 国立循環器病研究センター研究所分子生物学部
- これまでの全確定診断例の抽出と分析
 - 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部

結果 プロフィール

- 36家系、41症例
- 男性23例、女性18例
- 診断時年齢 14～54歳
- 家族例16、孤発例10、不明15

結果 初発症状

- 呼吸器(血・気胸) 17例
- 動脈(瘤、解離、破裂) 13例
- 腸(破裂) 4例
- 皮膚(易出血性) 2例
- 家族検索 2例
- 骨関節(靱帯破裂) 1例
- 臓器(卵巣出血) 1例

結果 動脈合併症

- **合計** **26例**
- **動脈瘤** **18例**
 - 冠3、頸2、肝2、腎2、椎骨1、脾1、下腿1
- **解離** **13例**
 - 腸骨5、頸3、椎骨1、鎖骨下1、腎1、下腿1
- **破裂** **11例**
 - 脾1、腸骨2、下腿2、腹腔1、腕頭1
- **CCF** **5例**

結果 腸管合併症

- **合計** **10例**
- 腸管破裂 7例
 - S状 6例
 - 小腸 2例
 - 大腸 1例
 - 直腸 1例
- 腸管壞死
 - 腸管膜動脈＋腸管壞死 1例
 - 空腸壞死 1例
- 食道穿孔 1例

結果 肺合併症

- 合計 20例
- 気胸 11例
- 血気胸 6例
- 喀血 8例

結果 筋骨格合併症

- 合計 12例
- 靭帶損傷 6例
- 内反足 5例
- 筋肉破裂・出血 2例
- 脱臼 2例

結果 腦合併症

- **合計** **3例**
- 小腦低形成、梗塞 1例
- 脑梗塞、腦出血、片麻痺 1例
- 梗塞 1例

結果 遺伝学的検査

- **遺伝子変異検出** **33家系**
 - ミスセンス変異 18家系
 - スプライス変異 15家系
- **遺伝子変異検出されず** **3家系**
 - Ⅲ型プロコラーゲン量 10% 2例
 - 同 50% 1例

まとめ

- **本調査は、血管型EDSにおける本邦初の診療に関する実態調査**
- 36家系41例の概要を把握
- 合併症は、動脈系26例、呼吸器系20例、筋骨格系12例、腸管10例、中枢神経系3例であり、呼吸器系（血気胸、喀血）の頻度が高かった
- 33/36家系でCOL3A1遺伝子変異が検出され、ミスセンス18家系、スプライス異常15家系であった
- 3家系ではタンパク量の減少を認めたが、遺伝子変異は検出されなかった
- 平成22年度以降、症例の収集、より詳細な臨床情報調査を行う計画である

今後の計画

今後の計画

- 血管型EDS: 全国調査
 - より詳細な臨床情報を収集
 - 診療指針の確立
- 新型EDS
 - 患者さんの収集
 - 病態をより深く解明
- 他の病型においても調査を行う

今後の計画

- 血管型EDS: 全国調査
 - より詳細な臨床情報を収集
 - 診療指針の確立
- 新型EDS
 - 患者さんの収集
 - 病態をより深く解明
- 他の病型においても調査を行う
 - 「**関節型**」: 頻度が多く、病状が深刻、原因不明

今後の計画

- 血管型EDS: 全国調査
 - より詳細な臨床情報を収集
 - 診療指針の確立
- 新型EDS
 - 患者さんの収集
 - 病態をより深く解明
- 他の病型においても調査を行う
 - 「関節型」: 頻度が多く、病状が深刻、原因不明
 - 研究の進展が急がれる

今後の計画

- 血管型EDS: 全国調査
 - より詳細な臨床情報を収集
 - 診療指針の確立
- 新型EDS
 - 患者さんの収集
 - 病態をより深く解明
- 他の病型においても調査を行う
 - 「関節型」: 頻度が多く、病状が深刻、原因不明
 - 研究の進展が急がれる
 - 「渡邊班」の創設

ご静聴ありがとうございました

引き続き
がんばります！