

201128223A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

メビウス症候群の全国調査に基づく診断基準と
健康管理指針作成

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 升野 光雄

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
メビウス症候群の全国調査に基づく診断基準と健康管理指針作成	1
升野光雄	
(資料1) メビウス症候群 二次調査個人票	11
(資料2) 研究班ホームページ	13
II. 分担研究報告	
1. メビウス症候群の全国実態調査：診断基準と健康管理指針の作成	15
升野光雄	
2. わが国におけるメビウス症候群の発生頻度の推定	23
黒澤健司	
3. マイクロアレイCGHによるメビウス症候群の分子細胞遺伝学的解析	29
黒澤健司	
4. メビウス症候群の臨床的特徴と予後に関する研究	33
松井 潔	
5. NICU入院例におけるメビウス症候群の臨床的特徴と予後の検討	37
大山牧子	
6. メビウス症候群の中樞MRI所見の研究	41
相田典子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
IV. 研究成果の刊行物・別刷	47

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

メビウス症候群の全国調査に基づく診断基準と健康管理指針作成

研究代表者 升野 光雄
川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科 教授

研究要旨

メビウス症候群の実態を把握し、診断基準と健康管理指針を作成することを目的に全国調査を行った。さらに小児専門病院における中枢神経画像所見を含めた臨床像と医療管理の実態を調査した。全国調査（過去 5 年間）と小児専門病院（過去 24 年間）における典型例の調査結果から、メビウス症候群の診断基準を先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺（片側性も含む）を伴い、他の神経筋疾患を原因としないものとした。調査症例をもとに年齢に応じた健康管理指針を作成した。呼吸・嚥下障害をはじめとし臨床像は多岐にわたり、中枢神経画像所見も多彩であり、病因的異質性の高い症候群と考えられた。外転神経麻痺と四肢異常を認めない不全型の存在を明らかにし、メビウス症候群とは病因的に異質な類縁疾患の可能性が示唆された。日本における発生頻度は少なくとも 8 万出生に 1 人と推定した。

中枢神経画像所見の検討では、脳幹奇形が半数にみられ、中脳蓋肥厚と水頭症、脳幹背側中心の対称性石灰化、橋から延髄に強い低形成を伴う共通の所見を呈した。第 6・第 7 脳神経を thin slice で評価できた症例では、脳幹非奇形群においても顔面神経の異常や外転神経の異常を認めた。

一部の症例にマイクロアレイ CGH による分子細胞遺伝学的解析を行った。有意なゲノムコピー数変化は認めていないが、遺伝的病因解明を目指して、ゲノム解析を継続中である。

研究分担者

黒澤健司 地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター
遺伝科 部長
松井 潔 地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター
総合診療科 部長
大山牧子 地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター
新生児科 医長
相田典子 地方独立行政法人神奈川県立病院機構
神奈川県立こども医療センター
放射線科 部長

A. 研究目的

1. 背景

メビウス症候群は、先天性顔面神経麻痺、外転神経麻痺、四肢異常を特徴とし、多くは孤発例であるが、30 家系ほどの家族例の報告がある。原因は不明で、脳幹（菱脳）の発生障害と考えられている。他の脳神経麻痺を伴う例もあり、類縁疾患も含めた日本の実態は明らかではない。根本的治療はなく、呼吸・嚥下障害をはじめとし合併症は多臓器にわたるため、日常生活や医療管理への患者・家族の負担は計り知れない。日本での発生頻度は不明であるが、オランダでは少なくとも生産児 5 万人に 1 人と推定されている。

日本では、ほとんどが1例報告であり、早期診断・医療管理による包括的な対応への組織的な取組みの報告は本研究組織以外にはない。正確な診断基準と自然歴に基づく健康管理指針を作成、公表することで、医療者への啓発を図り、患者・家族が適切な医療を享受することが可能となる。原因として胎生期の血流障害や遺伝要因が推定されているが、効果的な予防法や根本的な治療法の開発には病因解明が不可欠である。

本研究組織は、臨床遺伝専門医、小児神経専門医、新生児専門医、小児放射線専門医を中心に、眼科医、耳鼻咽喉科医を含めた小児専門病院ならでの包括的チーム医療によるメビウス症候群の早期診断・医療管理に取り組んでいる。6名の患者で新生児期・乳児期早期からの積極的医療管理により発達促進が得られることを学会報告しており（松井他，日小児会誌113:301, 2009）、さらに症例を蓄積し、早期介入効果を確認している。先天奇形症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成（黒澤，升野他，日小児会誌，1993）、先天異常モニタリング調査研究の経験から、他の先天奇形症候群を指標とした発生頻度の推定（Kurosawa, Masuno et al, Am J Med Genet, 1994）、先天奇形症候群の責任遺伝子単離（Petrij, Masuno et al, Nature, 1995）など本研究の基盤となる研究歴を有している。

2. 目的

- 1) メビウス症候群の類縁疾患も含めた実態を把握し、メビウス症候群の診断基準を作成する。
- 2) その発生頻度を明らかにする。
- 3) 正確な自然歴に基づく健康管理指針を作成する。
- 4) 患者の生体試料（リンパ芽球様細胞等の樹立、ゲノムDNA）を保存し、原因解明のため

マイクロアレイCGHによるゲノムコピー数異常解析を行う。

- 5) 研究成果について医療関係者・当事者に情報公開する。

診断基準と自然歴に基づく健康管理指針を医療・保健・教育・療育・福祉関係者に提示することは、厚生労働省行政課題「健やか親子21」の「課題3. 小児保健医療水準を維持・向上させるための環境整備」や「発達障害者支援施策」の推進に有用と考えられる。

B. 研究方法

1. 全国一次調査

疾患の定義：一次調査では、メビウス症候群の類縁疾患も含めた実態把握を目的とし、「先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺（片側性も含む）を伴い、他の神経筋疾患を原因としないもの」とした。

対象：平成23年8月に、全国基幹病院の新生児科、小児科、小児神経科、遺伝科および新生児医療連絡会会員（331医療機関・451診療科）の医師に郵送にて協力を依頼し、メビウス症候群の疑い例を含めた過去5年間の診療経験の有無を調査した。疾患理解の助けとなるよう、保護者の承諾を得て症例写真を掲載した疾患概念説明文書を同封した。

2. 全国二次調査

平成23年10月に、一次調査で「症例経験あり」と回答を得た医療機関の医師に、疾患の概要調査票への記入と返信を郵送にて依頼した（資料1）。

3. 発生頻度の推定

今回の調査で最も多くの症例が診断されていた研究分担者の所属機関である小児専門病院受診例をもとに検討した。特定期間に受診した（診断を受けた）メビウス症候群症例数と同期間に受診したダウン症候群症例数を比較す

るもので、比較的容易な解析方法であるものの、精度と妥当性は確立されている。神奈川県先天異常モニタリングデータも参考にし、検討を加えた。

4. 自然歴の検討

健康管理指針作成の基礎となる自然歴をまとめるために、研究分担者の所属機関である小児専門病院で1987年から2010年までに経験したメビウス症候群全例とNICU管理を要した症例の臨床像と医療的対応を後方視的チャートレビューにより検討した。

5. 中枢神経MRI画像所見の検討

研究分担者の所属機関である小児専門病院のメビウス症候群14例（0～9歳、うち新生児5例、乳児6例）の中枢神経MRI画像を後方視的に、脳幹の形態と信号異常、小脳と天幕上病変、1mm以下の撮像例では第6・第7脳神経の形態について検討した。

6. 診断基準の検討

全国調査（過去5年間）と小児専門病院（過去24年間）における調査により、多彩な症状の中から臨床診断に必要な最低限の項目を明らかにして診断基準とした。

7. マイクロアレイCGHによるゲノムコピー数異常解析

研究分担者の所属機関においてへパリン採血で得られた末梢血からQIAamp DNA Blood Mini Kit（QIAGEN）によりゲノムDNAを抽出した。マイクロアレイシステムとSurePrint G3 60K（Agilent Technologies）を使用した。参照マップはhg19とし、UCSC Genome Browser 2009 Assemblyでゲノム構造異常領域の確認を行った。

8. 患者の生体試料（リンパ芽球様細胞等の樹立、ゲノムDNA）の保存

研究分担者の所属機関で常法により培養皮膚線維芽細胞を作成保存した。

9. 研究成果について医療関係者・当事者への情報公開

調査研究によって得られた情報の患者家族への還元と医療・保健・教育・療育・福祉従事者への啓発のため、研究班のホームページを作成した。掲示内容に個人情報を含めない。

（倫理面への配慮）

全国二次調査は、文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」の定義に該当する研究であり、以下のように当該指針に準拠した：特定個人を同定し得る情報（氏名、住所等）の収集は行わない。調査票の提出に際しては、研究協力者施設において連結可能匿名化し、研究者は対応表を受け取らない。

生体試料の収集保存および病因遺伝子同定のためのゲノム解析に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、研究対象者の人権擁護と個人情報保護に十分配慮し、文書による同意を得て、研究を実施した。個人情報管理者は、インターネットに接続しない専用コンピュータ内で情報を管理し、施錠可能な場所に保管している。

疫学研究は、「メビウス症候群の全国調査に基づく診断基準と健康管理指針作成に関する研究」（申請者：升野光雄）として川崎医療福祉大学倫理委員会の承認（平成23年10月4日付け）を得て実施した。

生体試料を用いたゲノム研究と多施設共同研究の推進については、「原因不明多発奇形精神遅滞症候群のゲノムワイドな病因解析研究」（申請者：黒澤健司）、「先天異常症候群患者の保存細胞の公的難病研究資源バンクへの寄託」（申請者：黒澤健司）として神奈川県立こども医療センター倫理委員会の承認を得ている（平成22年7月2日付け）。

C. 研究結果

1. 全国一次調査

調査を依頼した 331 医療機関の内、243 機関から回答があり(回収率 73.4%)、過去 5 年間に「症例経験あり」は 37 機関 54 症例(うち疑い 16 症例)であった。

1 機関あたりの症例数は、9 症例が 1 機関(うち疑い 2 症例)、3 症例が 1 機関、2 症例が 7 機関(うち疑い 1 症例)、1 症例が 28 機関(うち疑い 13 症例)であった。

2. 全国二次調査

症例経験があった 37 機関に調査を依頼し、17 機関 29 症例(うち疑い 8 症例)から調査票の回答を得た(回収率 45.9%)。

呼吸・嚥下障害をはじめとし臨床像は多岐にわたり、一次調査で疑いとされた 8 症例は、全例が外転神経麻痺を欠く不全型であることが明らかになった。

原因として胎生期の血流障害や遺伝要因が推定されており、以下に病因解明の手掛かりについて得られた知見をまとめる。

全て孤発例で性差はなく、両親の近親婚はなかった。典型例 21 例中 3 例は父年齢が 40 歳代と高齢であり、新生突然変異による常染色体優性遺伝の可能性を示唆した。典型例で四肢異常を認めない 5 例があり、家族例では四肢異常を認めないという報告から類推すると、これらの症例も単一遺伝子疾患の可能性があり、今後遺伝学的解析の優先的な対象と考えられた。

外転神経麻痺を欠く不全型は 8 例とも四肢異常を認めず、メビウス症候群類縁の遺伝的に異質な疾患の可能性を示唆した。

妊娠中に双胎の 1 児が死亡した 2 症例があり、病因の一つとして胎生期の血流障害を示唆した。妊娠中の喫煙歴は 1 例のみであったが、双胎の 1 児死亡例であった。

3. 発生頻度の推定

研究分担者の所属機関では 18 年間に出生した典型例 11 例を経験したことから、日本における発生頻度は少なくとも 8 万出生に 1 人と推定した。オランダでの推定の生産児 5 万人に 1 人に近い値であった。

4. 自然歴のまとめ

小児専門病院において 24 年間に典型例 11 例(男児 6 例、女児 5 例)を診断治療していた。在胎週数 38.0 ± 2.6 週、出生体重 2604 ± 540 g で早産児 1 例、二絨毛膜性双胎 1 例が含まれていた。NICU 入院例は 9 例と多く、2 例は胎児診断された水頭症とポーランド奇形を合併していた。眉間タップによる瞬目は検査できた 9 例全例で無反応であった。舌萎縮は 8 例、ポーランド奇形 3 例、内反足は 6 例で認めた。医療的ケアは 7 例で施行され、気管切開 3 例、人工呼吸管理 2 例であった。頭部画像では脳幹部石灰化 4 例、脳幹低形成を 7 例で認めた。運動発達遅滞は 9 例、知的障害は 8 例で、死亡例は 4 例であった。

小児専門病院においては医療的ケアを要す児も多く、死亡率も高く、従来報告に比べて重症例が多かった。NICU を経由する症例には、早期診断と早期介入により、積極的な在宅医療の導入が必要と考えられる。眉間タップによる瞬目反射の無反応は診断に有用な理学所見と考えられる。

新たな取り組みとして、メビウス症候群の退院指導を具体的に行うために、経管栄養、吸引、哺乳指導内容を動画で撮影し DVD で指導できる体制を作り、リハビリ指導(哺乳指導を含む)のためにリハビリコーナーを設置した。

5. 中枢神経 MRI 画像所見のまとめ

14 例中で脳幹奇形を示したのは 7 例で、うち 4 例は中脳蓋肥厚と水頭症、脳幹背側中心の対称性石灰化、橋延髄に強い低形成を伴う共通の

所見を呈した。4例に小脳異常を伴った。

第6・第7脳神経を thin slice で評価できた6例全例で異常が認められ、奇形群3例で両脳神経が正常に確認できず、非奇形群3例で片側または両側で顔面神経の異常、2例で外転神経の異常を認めた。

メビウス症候群の主要な病因として脳幹奇形が考えられる。非奇形群でも第6・第7脳神経異常が高率であることが示唆される。

6. 診断基準と健康管理指針の作成

全国調査（過去5年間）と小児専門病院（過去24年間）における調査から、メビウス症候群の診断基準を先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺（片側性も含む）を伴い、他の神経筋疾患を原因としないものとした。

今回明らかになった自然歴をもとに、年齢に応じた健康管理指針を作成した。

7. マイクロアレイ CGH によるゲノムコピー数異常解析

典型的なメビウス症候群2例にマイクロアレイ CGH 解析を行い、明らかな異常を認めていない。今後は、先に述べた遺伝的病因が疑われる症例を優先的に解析を進める。

8. 患者の生体試料（リンパ芽球様細胞等の樹立、ゲノム DNA）の保存

現在、メビウス症候群1例の培養皮膚線維芽細胞を作成保存している。今後、さらに症例数を蓄積していく。

9. 研究成果について医療関係者・当事者への情報公開

研究班のホームページを外部委託により作成し、平成24年3月に公開した（資料2）。

D. 考察

先天奇形症候群として知られるメビウス症候群の実態把握を目的に全国調査を行った。さらに小児専門病院である研究分担者所属機関

の典型例の中枢神経画像所見を含めた臨床像と医療管理の実態をまとめた。20例をこえるメビウス症候群の臨床報告は世界でもまれで、日本では初めての報告となる。また、日本における発生頻度も初めて推定した。

今回の中枢神経画像所見からは、一部の症例では病因として胎生期の脳底動脈系血流障害を示唆する所見が得られ、全国実態調査からは遺伝的要因解明の手掛かりが得られた。これにより今後のゲノム解析継続の必要性の明確な根拠が示された。

このように疾患ごとに丁寧に先天奇形症候群の研究を継続することは、短期的にも長期的にも先天異常や遺伝性疾患をもつ患者・家族のQOL向上に寄与すると考えられる。

E. 結論

全国調査（過去5年間）と小児専門病院（過去24年間）における調査から、メビウス症候群の診断基準を先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺（片側性も含む）を伴い、他の神経筋疾患を原因としないものとした。外転神経麻痺と四肢異常を認めない不全型の存在を明らかにし、遺伝的に異質なメビウス症候群類縁疾患の可能性を示唆した。今回明らかになった自然歴をもとに健康管理指針を作成した。

神奈川県における先天異常疫学調査および外来受診症例のデータから、発生頻度を8万出生に1人と推定した。

原因遺伝子同定を目標にマイクロアレイ CGH 解析に着手し、実態調査から得られた知見をもとに病因解明の研究を継続中である。研究成果の公表を目的としてインターネットホームページを作成した（平成24年3月公開）。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Masuno M, Watanabe A, Naing BT, Shimada T, Fujimoto W, Ninomiya S, Ueda Y, Kadota K, Kotaka T, Kondo E, Yamanouchi Y, Ouchi K, Kuroki Y. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the *COL3A1* gene. *Congenit Anom (Kyoto)*, in press.
- Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui K, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. *Congenit Anom (Kyoto)*, in press.
- Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). *Cong Anom (Kyoto)*, in press.
- Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet A*. 2012;158A: 75-77.
- Soneda A, Matsui K, Kurosawa K (8人中7, 8番目). Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. *Eur J Pediatr* 2012;171:301-305.
- Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol*. 2011 Jun 29. [Epub ahead of print]
- Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Kurosawa K (36人中21番目), Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 ;155A(7):1511-6.
- Hayashi S, Kurosawa K (29人中6番目), Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet*. 2011;56(2):110-24.
- Saito Y, Kurosawa K (10人中3番目), Sasaki M. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev*. 2011 ;33(5):437-41.
- Tanoue K, Matsui K, Nozawa K, Aida N. Predictive value of early radiological findings in inflicted traumatic brain injury. *Acta Paediatr*. 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]
- Tanoue K, Matsui K, Takamasu T. Fried-potato diet causes vitamin A deficiency in an autistic child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012 Feb 7. [Epub ahead of print]
- Tanoue K, Matsui K (7人中2番目), Osaka H. Acute encephalopathy in two cases with severe congenital hydrocephalus. *Brain Dev*. 2011;33:616-9.
- Ohyama M, Nagasawa M. How do Japanese women maintain milk supply for months in a Neonatal Intensive Care Unit setting? Results of a maternal survey 1 month after delivery. *Internatinal Breastfeeding Journal*, on submission.
- Ohyama M, Itani Y, Ishikawa H, Tanaka Y. Umbilical cord ulcer: Is association with congenital upper intestinal atresia so rare? Japanese case series and review of the literature. *Internatinal Journal of Pediatrics*,

- on submission.
- Tachibana Y, Aida N (8人中8番目). Effective performance of T1-weighted FLAIR brain imaging with BLADE in children. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, in press.
- Tomiyasu M, Aida N (7人中2番目), Takahito Wada T. Acute hemicerebellitis in a pediatric patient: a case report of a serial MR spectroscopy study. *Acta radiologica*, in press.
- Niwa T, Aida N (8人中2番目), Takahara T. Anatomic dependency of phase shifts in the cerebral venous system of neonates at susceptibility-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(5):1031-6.
- Tachibana Y, Aida N (5人中2番目), Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol*. 2011 Jun 29. [Epub ahead of print]
- Taoka T, Aida N (9人中2番目), Kichikawa K. Transient hyperintensity in the subthalamic nucleus and globus pallidus of newborns on T1-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(6):1130-7.
- Gomi K, Aida N (14人中12番目), Ohhama Y, Tanaka Y. Papillary carcinoma with extensive squamous metaplasia arising from thyroglossal duct cyst in an 11-year-old girl: significance of differentiation from squamous cell carcinoma: a case report. *J Pediatr Surg*. 2011;46(4):e1-4.
- Tsuyusaki Y, Aida N (9人中7番目), Kure S, Osaka H. Paradoxical increase in seizure frequency with valproate in nonketotic hyperglycinemia. *Brain Dev*. 2011 Feb 11. [Epub ahead of print]
- Shinkai M, Aida N (11人中11番目). Recanalized umbilical vein as a conduit for mesenterico/ porto-Rex bypass for patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Pediatr Surg Int*, 2011;27(3):315-9.
- 山元佳, 露崎悠, 和田敬仁, 梅原直, 秋庭真理子, 三谷忠宏, 谷河純平, 渡辺好宏, 辻恵, 小坂仁, 井合瑞江, 山下純正, 松井潔, 星野陸夫. 意思疎通の困難な小児神経疾患に対する Mechanically Assisted Coughing の使用経験. *こども医療センター医学誌* 2011;40:185-190.
- 山本敦子, 松井潔, 星野陸夫, 田上幸治, 渡辺智子, 益田真理子. 総合診療科外来における SpO2 モニタリング分析の有用性に関する研究. *こども医療センター医学誌* 2011; 40:181-184.
- 松井潔. 低出生体重児の将来を支えるリハビリテーション ショーン 超低出生体重児にみられる障害像. *Journal of Clinical Rehabilitation* 2011; 20:550-553.
- 田仲健一, 大山牧子, 猪谷泰史. 腎尿路奇形を原因とする羊水過少例の自然歴. *こども医療センター医学誌* 2011; 40:124-129.
- 川戸仁, 大山牧子, 猪谷泰史, 石川浩史. 羊水過多を伴う胎児の予後 よりの確な胎児説明のために. *こども医療センター医学誌* 2011;40:120-123.
- 升野光雄. 6-10 ムコ多糖症の遺伝子座位. *ムコ多糖症 UPDATE*, 折居忠夫 総監修, イーエヌメディアックス, p98-99, 2011.
- 升野光雄. 応用編 1. 遺伝カウンセリングのポイント 7) 多因子遺伝: 口唇裂・口蓋裂. *遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック*, 福嶋義光編, メディカル・ドウ, p317-321, 2011.
- 升野光雄, 山内泰子. 資料編 1. 三次遺伝カウ

- セリング施設一覧. 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック, 福嶋義光編, メディカル・ドウ, p350-351, 2011.
- 升野光雄, 山内泰子. 資料編 2. 臨床遺伝専門医の所属先一覧 (二次・三次遺伝カウンセリング施設). 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック, 福嶋義光編, メディカル・ドウ, p352-356, 2011.
- 升野光雄, 黒木良和. 資料編 18. 関連書籍. 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック, 福嶋義光編, メディカル・ドウ, p407-410, 2011.
- 黒澤健司. 確定診断とその進め方. 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック, 福嶋義光編, メディカル・ドウ, p58-59, 2011.
- 黒澤健司. 先天奇形, 先天奇形症候群, Dysmorphology. 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック, 福嶋義光編, メディカルドウ, p76-79, 2011.
- 黒澤健司. 予想外の結果が得られた場合: 次世代シーケンス. 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック, 福嶋義光編, メディカルドウ, p345-347, 2011.
- 大山牧子. 災害と子どもたち 笑顔を守り未来を築くためにできること(第2回) 災害時における乳幼児の栄養. Neonatal Care 2011; 24:920-924.
- 大山牧子. 口唇・口蓋裂を持つ赤ちゃんの直接授乳はどう援助する? Neonatal Care 2011; 24:1086-1089.
- 大山牧子. 呼吸障害がある赤ちゃんでも, 直接授乳は進められる? Neonatal Care 2011; 24:1090-1093.
2. 学会発表
- 片岡愛, 松井潔, 柴崎淳, 大山牧子. メビウス症候群 18 例の臨床的検討. 第 56 回日本未熟児新生児学会学術集会 (2011 年 11 月 14 日、東京)
- 相田典子, 柴崎淳, 野澤久美子, 丹羽徹, 立花泰彦, 松井潔. メビウス症候群小児例の中枢画像所見. 第 41 回日本神経放射線学会 (2012 年 2 月 3 日、志摩)
- Kurosawa K, Enomoto K, Furuya N, Ishikawa A, Tominaga M, Wada T, Masuno M, Kuroki Y. Estimation of prevalence of malformation syndrome by population-based birth defects monitoring system in Japan. European Human Genetics Conference 2011. 2011.5.28-31. Amsterdam RAI, The Netherlands.
- 飛驒美希, 山内泰子, 牧優子, 升野光雄, 黒木良和. 患者およびその家族に対する遺伝性疾患のガイドブック作成について. 第 35 回日本遺伝カウンセリング学会 (2011 年 6 月 18 日、京都)
- 市川真臣, 升野光雄, 山内泰子, 黒木良和. 日本における遺伝カウンセリングの包括的な情報資源の構築. 第 35 回日本遺伝カウンセリング学会 (2011 年 6 月 18 日、京都)
- 山内泰子, 千代豪昭, 澤田甚一, 野正佳余, 狭間敬憲, 升野光雄, 黒木良和, 戸田達史. 地域における遺伝性神経難病を対象とした遺伝カウンセリングの取組み—相談担当者チームに加わった認定遺伝カウンセラー. 第 35 回日本遺伝カウンセリング学会 (2011 年 6 月 18 日、京都)
- 中新美保子, 高尾佳代, 松田美鈴, 三村邦子, 山内泰子, 升野光雄, 森口隆彦, 稲川喜一. 遺伝外来を受診した口唇裂・口蓋裂児の母親の次子妊娠に関する思い. 第 42 回日本看護学会 (母性看護・小児看護) (2011 年 8 月 4 日、東京)
- 黒澤健司, 榎本啓典, 古谷憲孝, 石川亜紀, 富永牧子, 和田敬仁, 升野光雄, 黒木良和. 先天異

常モニタリング調査および遺伝外来受診例による先天奇形症候群発生頻度の推定. 第 114 回日本小児科学会学術集会 (2011 年 8 月 12 日、東京)

Ohashi I, Sasaki T, Kusaka T, Shimanouchi Y, Masuno M, Itoh S. Interstitial duplication of 1p13.3-p22.3: Report of a patient and review of the literature. 61th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, October 11, 2011, Montreal, Canada

Kurosawa K, Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Masuno M. 19p13.3 pure duplication. 61th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, October 11, 2011, Montreal, Canada

Enomoto K, Sugawara Y, Furuya N, Adachi M, Mizuno S, Yamanouchi Y, Masuno M, Kondoh T, Doi S, Mizutani S, Kurosawa K. Further clinical delineation of BPES associated with microdeletions encompassing *FOXL2*. 61th Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, October 14, 2011, Montreal, Canada

升野光雄、渡邊 淳、Naing BT、島田 隆、藤本 亘、二宮伸介、上田恭典、近藤英生、山内泰子、尾内一信、黒木良和. *COL3A1* 遺伝子新規ミスセンス変異による血管型 Ehlers-Danlos 症候群の 1 例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (2011 年 11 月 10 日、千葉)

山内泰子、山村真弘、永井 敦、杉原 尚、濃野 勉、升野光雄. 地域の大学病院における遺伝医療に関する意識とニーズ—遺伝医療体制の整備を目的とした事前調査—. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (2011 年 11 月 10 日、千葉)

榎本啓典、菅原祐之、富永牧子、古谷憲孝、安達昌功、水野誠司、山内泰子、升野光雄、近藤達郎、土井庄三郎、水谷修紀、黒澤健司. 3q22.3

を含む染色体部分欠失に起因する BPES の臨床像. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (2011 年 11 月 10 日、千葉)

黒澤健司、塩味正栄、浜之上聡、永井淳一、齊藤敏幸、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、升野光雄、気賀沢寿人. del(1)(p22.3p22.1)により Diamond-Blackfan 症候群と好中球減少を呈した 1 女性例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (2011 年 11 月 11 日、千葉)

牧優子、山内泰子、黒木良和、升野光雄. 岡山県の保健所政令市における保健師の遺伝に関する相談の実態—遺伝医療における地域保健専門職との連携に向けて—. 第 41 回川崎医療福祉学会研究集会 (2011 年 11 月 16 日、倉敷)

黒澤健司、石川亜貴、和田敬仁、小坂仁. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) の臨床応用. 第 53 回日本小児神経学会 (2011 年 5 月 26 日、横浜)

富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、吉橋博史、黒澤健司. 全サブテロメア MLPA 法による多発奇形/精神遅滞 (MCA/MR) の変異スクリーニング. 第 114 回日本小児科学会 (2011 年 8 月 12 日、東京)

島貴史、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司、竹内麻希、関藍. 先天代謝異常症を明らかにした、横紋筋融解症を繰り返した染色体複雑構造異常の 1 例. 第 114 回日本小児科学会 (2011 年 8 月 12 日、東京)

石川亜貴、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、上田秀明、康井制洋、黒澤健司. 高分解融解曲線分析法 (HRM) による Marfan 症候群原因遺伝子 FBN1 変異スクリーニング. 第 114 回日本小児科学会 (2011 年 8 月 12 日、東京)

石川亜貴、田中藤樹、重富浩子、続晶子、黒澤健司. 頭蓋骨早期癒合を呈した 7 番染色体短腕中間部欠失の女児例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会 (2011 年 11 月 11 日、千葉)

黒澤健司、富永牧子、古谷憲孝、和田敬仁、小坂仁、室谷浩二. 新しい染色体微細構造異常—15q24 欠失症候群の 1 男児例. 第 313 回日本小児科学会神奈川県地方会 (2011 年 11 月 19 日、横浜)

黒澤健司. 希少難病と小児病院遺伝科. 公開シンポジウム・成果発表会「難治性疾患の克服に向けて」(2011 年 7 月 10 日、東京)

松井潔. 産科医療補償制度の現状と問題点 診断書作成医からみた現状・問題点と要望. 第 53 回日本小児神経学会 (2011 年 5 月 27 日、横浜)

松井潔. 小児科領域における L-カルニチン療法 up-to-date. 第 53 回日本小児神経学会 (2011 年 5 月 28 日、横浜)

山本敦子、松井潔、田上幸治、渡辺好宏、辻恵、井合瑞江、小坂仁、山下純正、藤本潤一. 重症心身障害児の急性呼吸不全、気管内挿管例に関する検討. 第 53 回日本小児神経学会 (2011 年 5 月 28 日、横浜)

山本敦子、松井潔、田上幸治、林拓也. 上矢状静脈洞からの大出血を呈した先天性頭皮頭骨欠損の 1 例. 第 114 回日本小児科学会 (2011 年 8 月 13 日、東京)

Ohyama M, Tanaka Y. 7th Asia Pacific IAP Congress, Umbilical cord ulcer: Is association with congenital upper intestinal

atresia so rare? Japanese case series and review of the literature. May 22, 2011, Taipei

山口直人、大山牧子、猪谷泰史. 胎内診断された Caroli 病 (先天性多発肝内胆管拡張症) の一例. 第 47 回日本周産期新生児医学会総会 (2011 年 7 月 11 日、札幌)

真々田容子、中川ふみ、大山牧子. ドンペリドンが著効した低プロラクチン血症性母乳分泌不全の 1 例. 第 114 回日本小児科学会学術集会 (2011 年 8 月 14 日、東京)

中川ふみ、真々田容子、大山牧子. 母子分離状況での母乳育児を支援するために 母乳分泌促進剤の効果と安全性について. 第 114 回日本小児科学会学術集会 (2011 年 8 月 14 日、東京)

Ohyama M. Smoking and Breastfeeding. 第 7 回日本禁煙医学会総会 (2011 年 11 月 27 日、那覇)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

メビウス症候群 二次調査個人票

記載日(平成 年 月 日)

主治医氏名

病院名

診療科

科

この調査票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。可能な範囲でお答えください。

該当する数字に○をつけ、必要事項をご記入ください。

調査対象者番号 別紙対応表参照	(カルテ番号で はありません)	性別	1. 男 2. 女	出生年 年齢	(1. 昭 2. 平) 年生 現在()歳	
診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明	確定診断された年	(1. 昭 2. 平) 年 3. 不明			
診断した診療科	1. 科 2. 不明	確定診断された年齢	()歳	上記が判明している場合記載		

家族歴	患児出生時の両親年齢 両親の近親婚 本症候群の家系内発症	父: 歳 母: 歳 1. 有 続柄() 2. 無 3. 不明 1. 有 続柄() 2. 無 3. 不明
妊娠歴	喫煙 飲酒 服薬	1. 有 2. 無 1. 有 2. 無 1. 有 2. 無
胎児期異常	羊水過多 羊水過少 その他	1. 有 2. 無 1. 有 2. 無 1. 有 2. 無
分娩様式	1. 経膈分娩 2. 帝王切開 3. 頭位 4. 骨盤位 5. その他()	
出生時	1. 単胎 2. 双胎 3. 品胎 4. その他()	
	在胎 週 日 体重 g 頭囲 cm	Apgar Score 点(1分) / 点(5分) 身長 cm 胸囲 cm
施行した検査	1. 染色体検査(G分染法)[結果:] 2. DMPK遺伝子CTG repeat数解析(先天型筋強直性ジストロフィーの鑑別診断目的) 3. 尿中有機酸分析 4. 尿中アミノ酸分析 5. タンデムマススクリーニング 6. その他の遺伝学的検査()	
マイクロアレイ法によるゲノムコピー数異常の検索の希望	医師側 (1. 有 2. 無 3. 不明) 有りの場合、後日連絡させていただくことがありますので再度ご協力いただければ幸いです。患者側 (1. 有 2. 無 3. 不明)	
診療科 (通院科全てに○をつけてください)	1. 新生児科 2. 小児科 3. 小児神経科 4. 遺伝科 5. 総合診療科 6. 眼科 7. 耳鼻咽喉科 8. 整形外科 9. 形成外科 10. 精神科 11. 歯科 12. その他()	
最近1年間の受療状況	1. 主に入院 2. 主に通院 3. 入院と通院 4. 転院 5. 不明	
医療費の公費負担	1. 有() 2. 無 3. 不明	
福祉手当の受給	1. 有() 2. 無 3. 不明	
直近の身体計測値 (平成 年)	身長: cm 体重: kg 頭囲: cm (歳 力月時)	
現在の日常生活動作 (死亡の場合は、最大能力到達年齢: 歳)	更衣: 1. 全介助 2. 半介助 3. ()歳から自立 食事: 1. 全介助 2. 半介助 3. ()歳から自立 排泄: 1. 全介助 2. 半介助 3. ()歳から自立 入浴: 1. 全介助 2. 半介助 3. ()歳から自立	
現在の日常生活介助 指導(死亡の場合は、最大能力到達年齢: 歳)	1. きわめて濃厚な介助が必要 2. 比較的簡単な介助と指導が必要 3. 生活指導程度でよい 4. 特に介助指導を必要としない	
就学状況	1. 普通学校(小・中・高) 2. 特別支援学級(小・中) 3. 特別支援学校(小・中・高)	
死亡の場合	死亡年 (1. 昭 2. 平) 年 死亡年齢 ()力月・歳 死因:	

裏面に続く

臨床症状・所見について該当する所に○をつけてください。

		有	無	不明	備考
新生児期・乳児期	呼吸障害 喘鳴 低換気 多呼吸 高炭酸ガス血症				人工呼吸管理(有・無)
					気管切開(有・無)
					喉頭気管分離(有・無)
発達	哺乳障害				経管栄養(有・無)
	嚥下障害				胃瘻造設(有・無)
発達	運動発達遅滞				独歩 歳 力月
	言語発達遅滞				
	精神発達遅滞				
	協調運動障害				
	自閉症				
	筋緊張低下				
	てんかん				抗てんかん薬内服(有・無)
頭部・顔面	先天性顔面神経麻痺	仮面様顔貌			片側(右・左)・両側
	閉眼障害				片側(右・左)・両側
	流涎				
	先天性外転神経麻痺	共同水平注視麻痺			片側(右・左)・両側
	Duane症候群				片側(右・左)・両側
	内斜視				片側(右・左)・両側
	他の脳神経麻痺	開口障害			
小顎症					
口蓋裂					
舌低形成					
舌線維束性攣縮					
開鼻声					
骨格系	四肢奇形	内反尖足			片側(右・左)・両側 ギプス固定(有・無) 手術歴(有・無)
		外反扁平足			
		減数異常			
		指低形成			
		合指趾			
		Poland奇形			
	その他				具体的に:
体幹	Klippel-Feil奇形				
合併症	閉眼障害による結膜炎				片側(右・左)・両側
	閉眼障害による角膜炎・びらん・潰瘍				片側(右・左)・両側
	慢性(滲出性)中耳炎による難聴				片側(右・左)・両側
中枢神経系画像所見	脳幹の萎縮・低形成				CT・MRI
	脳幹石灰化				CT・MRI
	視床病変				CT・MRI
	基底核病変				CT・MRI
	小脳低形成				CT・MRI
	後頭葉萎縮				CT・MRI
	脳梁膨大部萎縮				CT・MRI
その他				具体的に: CT・MRI	
その他の所見について自由にご記入下さい。					

ご協力誠にありがとうございました。

メビウス症候群の全国調査に基づく 診断基準と健康管理指針作成班

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患克服研究事業)

Face up to Möbius syndrome.

このサイトは、本研究班の研究成果を患者さんやご家族、医療関係者の方々へ広く発信し、患者さんの健康と福祉に還元することを目的としています。



MENU

- ホーム ▶
- メビウス
症候群について ▶
- 診断基準 ▶
- 研究班員の紹介 ▶




厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
メビウス症候群の全国調査に基づく
診断基準と健康管理指針作成班

Copyright(C)メビウス症候群の全国調査に基づく診断基準と健康管理指針作成班 All rights reserved.

ページ上部へ戻る

HOME

ホーム

メビウス
症候群について

診断基準

研究班員の紹介

メビウス症候群について About Möbius syndrome

> 概要

メビウス(1888)が疾患単位として確立した。先天性顔面神経麻痺、外転神経麻痺、四肢異常を特徴とする。本研究班では、先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺(片側性も含む)を伴い、他の神経筋疾患を原因としないものとする。多くは孤発例であるが、30家系ほどの家族例の報告がある。日本での発生頻度は、少なくとも生産児8万人に1人と推定される。患者数は1,000名前後と推定される。

> 原因の解明

原因は不明である。脳幹(菱脳)の発生障害や胎生期の虚血によると考えられている。病理学的には脳神経核の低形成あるいは欠損、脳神経核の虚血性病変などが報告されている。MRIでは、脳幹奇形、第6・7脳神経異常を認めることがある。多くは孤発例である。家族例では四肢奇形を伴うことはまれであり、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖劣性遺伝が推定されている。遺伝子座は、染色体相互転座例から13q12.2-q13、1p22が推定されている。本研究班では、病因解明に向けてゲノム解析を進行中である。

> 主な症状

- 1) 先天性顔面神経麻痺(通常両側性): 仮面様顔貌、閉眼障害、流涎。
- 2) 先天性外転神経麻痺(通常両側性): 共同水平注視麻痺、Duane症候群、内斜視。
- 3) 他の脳神経麻痺(第3・4・5・9・10・12脳神経):
開口障害、小顎、口蓋裂、呼吸障害(喘鳴、低換気、多呼吸、高炭酸ガス血症など)、
哺乳・嚥下障害、舌低形成、線維束性攣縮。
- 4) 四肢奇形: 内反尖足、外反扁平足、減数異常、指低形成、合指趾。
- 5) その他: 筋緊張低下、言語発達遅滞、閉鼻声、協調運動障害。

> 主な合併症

閉眼障害による結膜炎、角膜炎・びらん・潰瘍。慢性滲出性中耳炎による難聴、知的障害、自閉症、てんかん。
Poland奇形、Klippel-Feil奇形、側彎。

> 主な治療法

新生児・乳児期の哺乳障害、呼吸障害に適切に対応する。哺乳・嚥下障害では、経管栄養・胃瘻造設を考慮する。呼吸障害には吸引器、気管切開を考慮する。全身管理と共に眼科・耳鼻咽喉科・整形外科・形成外科・歯科等の専門科へのコンサルトをする。表情に乏しく、コミュニケーション障害に対する心理社会的対応も必要となる。チーム医療による包括的な健康管理を行い、家族支援を行う。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

メビウス症候群の全国実態調査：診断基準と健康管理指針の作成

研究分担者 升野 光雄

川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科 教授

研究要旨

メビウス症候群の実態を把握し、診断基準と健康管理指針を作成することを目的に全国調査を行った。一次調査として全国基幹病院（331 医療機関・451 診療科）の医師に郵送にて協力を依頼し、メビウス症候群の疑い例を含めた過去 5 年間の診療経験の有無を尋ねた。37 医療機関から 54 症例（うち疑い 16 症例）を確認し、その内 17 医療機関から 29 症例（うち疑い 8 症例）の二次調査票の回答を得た。呼吸・嚥下障害をはじめとし臨床像は多岐にわたり、中枢神経画像所見も多彩であり、病因的異質性の高い症候群と考えられた。

全て孤発例であったが、典型例 21 例中 3 例は父年齢が 40 歳代と高く、5 例には四肢異常を認めなかった。家族例では四肢異常を認めないという報告から、これらの症例は単一遺伝子疾患の可能性があり、今後遺伝学的解析の優先的な対象と考えられた。外転神経麻痺を欠く不全型は 8 例とも四肢異常を認めず、メビウス症候群とは病因的に異質な類縁疾患の可能性が示唆された。

さらに全国調査（過去 5 年間）と小児専門病院（過去 24 年間）における典型例の臨床像と医療管理の調査結果から、メビウス症候群の診断基準を先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺（片側性も含む）を伴い、他の神経筋疾患を原因としないものとした。調査症例をもとに年齢に応じた健康管理指針を作成した。

共同研究者

松井 潔（神奈川県立こども医療センター総合診療科）

片岡 愛（同 総合診療科）

田上幸治（同 総合診療科）

大山牧子（同 新生児科）

柴崎 淳（同 新生児科）

相田典子（同 放射線科）

黒澤健司（同 遺伝科）

小河原昇（同 耳鼻咽喉科）

山本敦子（土浦協同病院小児科）

二宮伸介（倉敷中央病院遺伝診療部）

山内泰子（川崎医療福祉大学医療福祉学科）

黒木良和（川崎医療福祉大学）

A. 研究目的

メビウス症候群の類縁疾患も含めた実態を把握し、メビウス症候群の診断基準と健康管理指針を作成する。

B. 研究方法

1. 全国一次調査

疾患の定義：一次調査では、メビウス症候群の類縁疾患も含めた実態把握を目的とし、「先天性顔面神経麻痺と先天性外転神経麻痺（片側性も含む）を伴い、他の神経筋疾患を原因としないもの」とした。

対象：平成 23 年 8 月に、全国基幹病院の新生児科、小児科、小児神経科、遺伝科および新

生児医療連絡会会員（331 医療機関・451 診療科）の医師に郵送にて協力を依頼し、メビウス症候群の疑い例を含めた過去5年間の診療経験の有無を調査した。疾患理解の助けとなるよう、保護者の承諾を得て症例写真を掲載した疾患概念説明文書を同封した。

2. 全国二次調査

平成23年10月に、一次調査で「症例経験あり」と回答を得た医療機関の医師に、疾患の概要調査票への記入と返信を郵送にて依頼した（資料1）。

3. 診断基準と健康管理指針の検討

全国調査（過去5年間）と小児専門病院（過去24年間）における典型例の臨床像と医療管理の調査（詳細は松井による分担研究報告書に記載）により、多彩な症状の中から臨床診断に必要な最低限の項目を明らかにして診断基準とした。

上記調査から得られた自然歴を参考に、年齢に応じた健康管理指針を検討した。

（倫理面への配慮）

全国二次調査は、文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」の定義に該当する研究であり、以下のように当該指針に準拠した：特定個人を同定し得る情報（氏名、住所等）の収集は行わない。調査票の提出に際しては、研究協力者施設において連結可能匿名化し、研究者は対応表を受け取らない。

個人情報管理者は、インターネットに接続しない専用コンピュータ内で情報を管理し、施設可能な場所に保管している。

疫学研究は、「メビウス症候群の全国調査に基づく診断基準と健康管理指針作成に関する研究」（申請者：升野光雄）として川崎医療福祉大学倫理委員会の承認（平成23年10月4日付け）を得て実施した。

C. 研究結果

1. 全国一次調査

調査を依頼した331医療機関の内、243機関から回答があり（回収率73.4%）、過去5年間に「症例経験あり」は37機関54症例（うち疑い16症例）であった。

1機関あたりの症例数は、9症例が1機関（うち疑い2症例）、3症例が1機関、2症例が7機関（うち疑い1症例）、1症例が28機関（うち疑い13症例）であった。

2. 全国二次調査

症例経験があった37機関に調査を依頼し、17機関29症例（うち疑い8症例）から調査票の回答を得た（回収率45.9%）。

呼吸・嚥下障害をはじめとし臨床像は多岐にわたり、複数の診療科による医療管理を要していた。一次調査で疑いとされた8症例は、全例が外転神経麻痺を欠く不全型であることが明らかになった（表1・2）。

原因として胎生期の血流障害や遺伝要因が推定されており、以下に病因解明の手掛かりについて得られた知見をまとめる。

全て孤発例で性差はなく、両親の近親婚はなかった。典型例21例中3例は父年齢が40歳代と高齢であり、新生突然変異による常染色体優性遺伝の可能性を示唆した。典型例で四肢異常を認めない5例があり、家族例では四肢異常を認めないという報告から類推すると、これらの症例も単一遺伝子疾患の可能性があり、今後遺伝学的解析の優先的な対象と考えられた。

外転神経麻痺を欠く不全型は8例とも四肢異常を認めず、メビウス症候群類縁の遺伝的に異質な疾患の可能性を示唆した。

妊娠中に双胎の1児が死亡した2症例があり、病因の一つとして胎生期の血流障害を示唆した。妊娠中の喫煙歴は1例のみであったが、双胎の1児死亡例であった。