

3. 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）の典型例における調査から、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。

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作成した（表3）。

D. 考察

メビウス症候群の診断基準と健康管理指針作成を目的に全国調査を行った。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、遺伝的要因解明の手掛かりが得られ、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。

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、年齢に応じた健康管理指針を作成した。

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。

F. 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). *Congenit Anom (Kyoto)*, in press.

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet* 2012;158A:75-77.

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・ドゥ, p317-321, 2011.

升野光雄, 山内泰子. 資料編 1. 三次遺伝カウンセリング施設一覧. 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・ドゥ, 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・ドゥ, 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・ドゥ, p407-410, 2011.

2. 学会発表

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 *FOX L2*. 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)

G. 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。

表1 メビウス症候群の典型例と不全例の比較（基本情報）

	典型例 21 例	不全例 8 例
男女比	11:10	3:5
年齢	4.7±3.2 歳 (8 か月～12 歳)	3.5±2.4 歳 (1～9 歳)
患児出生時の両親年齢	父：33.1±12.9 歳 (25～45 歳) 母：32.4±10.4 歳 (25～39 歳)	父：35.3±6.9 歳 (25～44 歳) 母：31.9±5.1 歳 (26～40 歳)
近親婚	0 / 18 例	0 / 8 例
家系内発生	0 / 19 例	0 / 8 例
妊娠中喫煙歴	1 / 16 例 (6%)	0 / 6 例
妊娠中飲酒歴	0 / 15 例	0 / 6 例
羊水過多	4 / 19 例 (21%)	3 / 8 例 (38%)
分娩（経膣：帝切）	13:7	6:2
単胎：双胎	18:2	8:0
在胎週数	38 週 4 日 (270.2 日) ±15.6 日 (32 週 5 日～41 週 6 日)	38 週 4 日 (270.4 日) ±11.8 日 (35 週 4 日～41 週 2 日)
仮死	14 / 20 例 (70%)	6 / 8 例 (75%)
出生体重	2543±484 g (1755～3334 g)	2666±378 g (2002～3446 g)
身長	47.1±16.9 cm (34.5～53.0 cm)	49.0±21.3 cm (47.2～50.0 cm)
頭囲	33.4±10.0 cm (30.0～37.0 cm)	32.5±14.1 cm (31.0～34.0 cm)
胸囲	30.1±13.0 cm (26.0～33.2 cm)	31.2±15.2 cm (29.0～34.0 cm)
遺伝学的検査施行	19 / 21 例 (90%)	8 / 8 例 (100%)
染色体検査	18 例	8 例
マイクロアレイ	4 例	1 例
DMPK 遺伝子	2 例	1 例
タンデムマス	3 例	1 例
診療科		
新生児科	7 例	3 例
小児科	10 例	4 例
小児神経科	4 例	3 例
遺伝科	8 例	0 例
総合診療科	4 例	2 例
眼科	14 例	3 例
耳鼻咽喉科	8 例	2 例
整形外科	9 例	0 例
形成外科	4 例	2 例
歯科	7 例	1 例
最近 1 年間の受療状況		
入院	3 例	1 例
通院	13 例	7 例
入院と通院	1 例	0 例
転院	2 例	0 例
就学状況（小学校）	普通級 1 例、特別支援学級 3 例 特別支援学校 2 例	普通級 1 例、特別支援学級 1 例

表2 メビウス症候群の典型例と不全例の比較（臨床像と医療管理）

	典型例 21 例	不全例 8 例
先天性顔面神経麻痺	21 / 21 例 (100%)	7 / 8 例 (88%)
仮面様顔貌	21 / 21 例 (100%)	6 / 7 例 (86%)
閉眼障害	17 / 20 例 (85%)	3 / 6 例 (50%)
流涎	14 / 20 例 (70%)	7 / 7 例 (100%)
先天性外転神経麻痺	21 / 21 例 (100%)	1 / 8 例 (13%)
共同水平注視麻痺	20 / 21 例 (95%)	<u>0 / 5 例</u>
Duane 症候群	4 / 15 例 (27%)	0 / 4 例
内斜視	9 / 18 例 (50%)	1 / 8 例 (13%)
他の脳神経麻痺	18 / 21 例 (86%)	5 / 8 例 (63%)
開口障害	11 / 18 例 (61%)	4 / 7 例 (57%)
小顎症	15 / 19 例 (79%)	3 / 7 例 (43%)
口蓋裂	4 / 20 例 (20%)	1 / 7 例 (14%)
舌低形成	4 / 15 例 (27%)	1 / 6 例 (17%)
舌線維束性攣縮	2 / 16 例 (13%)	0 / 6 例
開鼻声	2 / 8 例 (25%)	0 / 4 例
呼吸障害	14 / 21 例 (67%)	5 / 8 例 (63%)
哺乳障害	18 / 20 例 (90%)	7 / 7 例 (100%)
嚥下障害	14 / 21 例 (67%)	6 / 6 例 (100%)
精神運動発達遅滞	16 / 19 例 (84%)	6 / 6 例 (100%)
言語発達遅滞	18 / 18 例 (100%)	7 / 7 例 (100%)
協調運動障害	11 / 16 例 (69%)	5 / 7 例 (71%)
自閉症	2 / 10 例 (20%)	2 / 4 例 (50%)
筋緊張低下	9 / 19 例 (47%)	3 / 5 例 (60%)
てんかん	4 / 19 例 (21%)	2 / 5 例 (40%)
四肢奇形	16 / 21 例 (76%)	2 / 8 例 (25%)
内反尖足	15 / 21 例 (71%)	<u>0 / 7 例</u>
外反扁平足	0 / 19 例	2 / 8 例 (25%)
指低形成	5 / 20 例 (25%)	0 / 8 例
合指趾	3 / 21 例 (14%)	0 / 8 例
Poland 奇形	3 / 16 例 (19%)	0 / 8 例
閉眼障害による結膜炎	7 / 21 例 (33%)	0 / 8 例
閉眼障害による角膜炎	5 / 21 例 (24%)	0 / 8 例
慢性中耳炎による難聴	3 / 20 例 (15%)	1 / 8 例 (13%)
人工呼吸器管理	9 / 17 例 (53%)	2 / 8 例 (25%)
気管切開・喉頭気管分離	7 / 17 例 (41%) (気管切開 7 例、喉頭気管分離 0 例)	<u>0 / 8 例</u> (気管切開 0 例、 喉頭気管分離 0 例)
経鼻胃管	14 / 19 例 (74%)	6 / 7 例 (86%)
胃瘻	3 / 17 例 (18%)	2 / 6 例 (33%)
死亡	2 / 21 例 (10%)	<u>0 / 8 例</u>

(下線は不全例でまれな項目を示す)

表3 メビウス症候群の診断基準と健康管理指針

<p>診断基準</p> <p>1) 先天性顔面神経麻痺および先天性外転神経麻痺（片側性も含む）。</p> <p>2) 除外項目：他の神経筋疾患を原因としない。</p> <p>診断のポイント：<u>表情に乏しく、眉間をタップしても閉眼せず（瞬目反射）、目で物を追うときに眼球を動かさず、首を回旋させる。</u></p> <p>補助項目：呼吸障害、哺乳障害、嚥下障害、舌低形成、舌線維束性攣縮、難聴、内反尖足、中枢神経系画像診断（脳幹の萎縮・低形成、脳幹石灰化、小脳低形成、第6・第7脳神経の異常）。</p> <p>鑑別診断：遺伝性先天性顔面神経麻痺、先天型筋強直性ジストロフィー、Leigh脳症、代謝性疾患、橋小脳低形成、周産期脳障害など。</p>
--

健康管理指針

メビウス症候群は、生後間もなくから呼吸障害を生じる重症例から、顔面神経麻痺と外転神経麻痺に限局される例まで、症状に幅があることを理解しておくことが重要である。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が必要である。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。

新生児期

生後間もなくから呼吸障害を生じる例では、人工呼吸器管理が必要となる。呼吸障害や誤嚥（気道感染や窒息）による死亡があり、脳幹機能不全による突然死もある。哺乳・嚥下障害には経鼻胃管を要することも多く、哺乳・吸引指導を開始する。閉眼障害による結膜炎、角膜炎の予防も大切である。

重症例では鑑別診断が重要となる。特に周産期脳障害との鑑別には中枢神経系画像診断が有用である。

乳児期

重症例では呼吸障害、哺乳・嚥下障害が継続し、死亡リスクも残る。呼吸障害には気管切開を要することもあるが、喉頭気管分離まで要することはまれである。哺乳・嚥下障害には胃瘻造設を要することもある。運動発達促進や協調運動障害に対して理学療法を開始する。内反尖足には、ギプス固定、修復手術を要することもある。滲出性中耳炎による難聴を評価する。

幼児期

舌がうまく動かせず、口を完全に閉じることができないため、固形物の摂食が困難なことがある。指やストローを口元にそえることで食物や唾液の口元からの漏れを補うことができる。開口障害は、歯磨きを困難にし、食形態の工夫を要する。稀に全身麻酔や蘇生の際に問題になる。齲歯になりやすく、定期的な歯科受診が必要である。療育への参加により社会性の獲得を促す。舌や口唇がうまく動かせないため、言語療法を開始する。

学齢期

表情に乏しいことから、理解と表現の乖離が大きく、知的レベルを正當に評価されなかったり、眼球運動障害のため不適切に凝視をしているように誤解されることもあるため、周囲への理解を求めることが重要である。心理的な支援も重要である。

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

わが国におけるメビウス症候群の発生頻度の推定

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

研究要旨

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、メビウス症候群の発生頻度を推定した。神奈川県立こども医療センターは県内唯一の小児専門医療機関であり、高度で専門的な医療を必要とする先天性多発奇形症例が集中する。観察期間 1991-2008 年の 18 年間に出生した 11 例のメビウス症候群症例を経験し、この間に 1098 例の Down 症候群新患症例の受診があった。神奈川県におけるこの期間の Down 症候群発生頻度はほぼ一定で推移し、Down 症候群の遺伝外来受診状況は神奈川県一般集団におけるダウン症候群発生動向を反映していた。Down 症候群受診例とメビウス症例の発生頻度の比が一定と仮定すると、その比は 1:100 となり、この期間の神奈川県における推定の Down 症候群発生頻度（10-12/10,000 出生）を考慮すると、メビウス症候群確定診断例の発生頻度は少なくとも 80,000 出生に 1 例と推定された。この推定値はオランダ（神奈川県のほぼ 2 倍の人口）での報告とほぼ一致した値であった。発生頻度を推定する上では、診断の難易度による診断未確定例の潜在や生命予後なども考慮する必要があると考えられた。

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）

A. 研究目的

メビウス症候群は先天性顔面神経麻痺、外転神経麻痺、四肢欠損を特徴する多発奇形症候群で、1888 年にメビウスによって提唱された（Möbius PJ. Munch Med Wochenschr 1888;35:91-94.）。孤発例がほとんどであるが、家族例もまれに報告されている。原因については現在まで明確にされていないが、遺伝的要因の可能性（Legum et al., Clin Genet 1981;20:254-259.; Stabile et al., 1984;25:459-463.）と血流の障害による虚血を原因とする可能性

（Bavinck et al., Am J Med Genet 1986;23:903-918.; St. Charles et al., Am J Med Genet 1993;47:289-293.）の 2 つが主に提唱されている。発生頻度は、50,000 出生に 1 例と報告されている（Verzijl et al., Neurology 2003;61:327-333.）。根本的治療はなく、対象療法が中心となっている。医療管理は出生直後から始まり、呼吸・摂食・コミュニケーションなど心理社会的対応・教育など生涯にわたっての全身管理が必要であり、疾患の理解が不可欠である。現在まで、我が国においてはこうしたメビウス症候群に関する包括的かつ総合的研究はなく、実態は不明な状況にある。

一般に、先天性多発奇形症候群の多くが遺伝子異常を原因としており、根本治療は困難である。こうした難治性疾患である奇形症候群の自然歴を明らかにすることは極めて重要である。

自然歴を明らかにすることにより、医療サイドの理解が得られ、合併症管理に有用となる。さらに自然歴に関する情報は、将来に対する親の不安を取り除くことを可能とし、結果として長期的予後の改善が期待できるからである。同時に、こうした先天奇形症候群の発生頻度を明らかにすることも重要である。それは、多くの医療問題を抱えた患者および患者家族をサポートする上で、明確な理念にもとづいた医療施策の基本データとして必須となり、さらに、地域ごとの大きな発生頻度の違いが評価方法のバイアスによるものであることを指摘することができるからである。

今回、我々は小児病院における受診例および人口ベースの先天異常モニタリング調査のデータを参考にしつつ、メビウス症候群の発生頻度について検討した。現在までメビウス症候群の我が国における正確な発生頻度に関する報告はないが、その理由は本症候群が遺伝子レベルで診断を確定することは困難で、臨床診断が中心となっているからである。したがって評価バイアスが大きく、発生頻度の推定には至っていない。今回、こうした多発奇形・精神遅滞症候群の臨床診断を専門とする遺伝科医師の診断による定点観測としての発生頻度を神奈川県における先天異常に関する医療状況を考慮して検討した。発生頻度を推定する上で、生命的に vulnerable であることも考慮する必要がある。これまでの海外からの報告 (Verzijl et al., *Neurology* 2003;61:327-333.) と比較しつつ検討を加えた。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター遺伝科へ受診歴のある 11 例のメビウス症候群症例である。明確な診断基準はこれまで文献的には明らかにされていない。したがって、診断は臨

床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある経験豊かな Dymorphology の専門家（臨床遺伝専門医）、あるいは小児神経専門医によってなされた。ほぼ全例で染色体検査など遺伝学的検査がなされて染色体異常症を含めた既知の奇形症候群は臨床的に否定されている。これら 11 例の出生を年次ごとにまとめ、出生状況に揺らぎがあるか検討した。比較対象として、これら対象症例の出生年次に遺伝科を初診となったダウン症候群症例を取り上げた。ダウン症候群は最も頻度の高い常染色体異常症であり、一般集団における発生頻度は約 800 出生に 1 例で、人種差はない。発生頻度が比較的一定で、診断が容易であるダウン症候群との比を観察することにより、発生頻度を推定した。また、ダウン症候群の発生頻度が県内において一定であることを確認するために、神奈川県における先天異常モニタリング調査のデータも参考とした。

(倫理面への配慮)

解析にあたっては全ての個人情報に潜在化させた。ゲノム解析は十分なインフォームドコンセントの後に文書により承諾を得た。

C, D. 研究結果と考察

18 例のメビウス症候群症例の受診を確認したが、臨床的に基本症状と合致する確定症例 11 例についてまとめた。臨床症状については現在総合報告をまとめている (Kataoka et al., in preparation)。1990 年以前の出生症例はいることが推定されたが、当時の診断精度、疾患の知名度の影響を考慮し、対象としなかった。したがって、1991-2008 年までの約 18 年間で出生した 11 例の発生状況から推定することとした。出生は年次変化はあるものの極端な集積はなく、平均 1 例/1-2 観察年の出生が認められた。

この期間の Down 症候群症例の遺伝科初診例数を図 1 にまとめた。1990 年代前半に若干の低下傾向を認めるものの、約 60 前後で推移し、2005 年以降は 70 前後で推移している。この間の神奈川県先天異常モニタリング調査 (KAMP) での Down 症候群発生動向を確認すると、同様に 1990 年代前半に低下傾向を見ているが、その後 10,000 出生あたり 5-6 で推移し、2003 年以降 7-8 で若干高めに推移している。KAMP での把握率は 1980 年代に 67% (奇形児発生頻度が 1.14% と評価されていた当時) と推定されている。従ってこの期間の Down 症候群発生頻度は 10-12/10,000 出生と考えられる。この傾向を小児病院遺伝外来初診者数と比較すると、人口ベースのモニタリング調査の傾向が、小児病院遺伝外来の患者分布にも反映されていることがわかる。今回検討した 1991-2008 年 (18 年間) について、Down 症候群 1098 例に対して 11 例のメビウス症候群症例の出生 (平均 100 例の Down 症例に対して 1 例のメビウス症例) である。Down 症候群出生が上述のモニタリングデータに従うと、メビウス症候群の発生頻度は、少なくとも 80,000 出生に 1 例の頻度となる。ただし、メビウス症候群の診断は、必ずしも Down 症候群のように小児医療に関わるものであるなら誰でも診断が可能であるわけではなく、ときに臨床専門医でも診断に躊躇することがあり、評価バイアスは考慮する必要がある。また、発生頻度を推定する上で、生命的予後も考慮する必要がある。まとめると約 40,000-80,000 出生に 1 例が妥当な推定発生頻度かもしれない。

メビウス症候群の発生頻度についての報告は、Verzijl らの報告 (Verzijl et al., Neurology 2003;61:327-333.) が唯一である。これは、オランダにおける 37 例のメビウス症候群の臨床像をまとめたもので、約 50,000 出生に 1 例としている。必ずしも Verzijl らは全

国疫学調査を行ったわけではなく、主に自験例を中心に集計している。しかし、オランダという国の規模 (人口 1600 万、集計年の総出生数 189,000) を考慮すると、比較的妥当な推定値と考えられる。今回の我々の推定も直接のメビウス症候群疫学調査に基づいたものではないが、神奈川県における人口ベースの先天異常疫学調査のデータとの比較を基本とした。神奈川県の人口規模がオランダのほぼ 1/2 であることから比較は妥当と考えられる。非常に興味深いことは、我々の推定値がオランダでの推定値とほぼ一致したことである。今後の課題としては、我が国全体レベルでの発生頻度の推定と実態把握があげられる。

E. 結論

神奈川県における小児病院遺伝外来の先天異常・奇形症候群症例の受診状況から、メビウス症候群の発生頻度を推定した。観察期間 1991-2008 年の 18 年間に出生した 11 症例のメビウス症候群を経験し、この間に 1098 例の Down 症候群新患症例の受診があった。Down 症候群の遺伝外来受診群は神奈川県一般集団における発生動向を反映していた。メビウス症例 11 例の出生は 18 年間で極端な偏りはなく、Down 症受診例とメビウス症例の発生頻度の比が一定と仮定すると、その比は 1:100 となり、この期間の神奈川県における推定の Down 症候群発生頻度 (10-12/10,000 出生) を考慮すると、メビウス症候群確定診断例の発生頻度は少なくとも 80,000 出生に 1 例と推定された。生命的予後、さらには診断の難易度による診断未確定例が潜在している可能性を考慮すると 40,000-80,000 出生に 1 例と推測されるかもしれない。

謝辞

本研究の資料の一部は、神奈川県産科婦人科

医会の協力による神奈川県新生児特別地域保健事業によっている。先天異常モニタリング調査による研究の一部は、厚生労働省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「本邦における先天異常モニタリングの構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究（主任研究者 平原史樹）」（H19-子ども一般 007）による。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. Cong Anom 2012 (in press)

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. Am J Med Genet Part A 2012;158A:75-77.

Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. 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]

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 (in press)

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, メディカルドゥ, 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, メディカルドゥ, 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, メディカルドゥ, p345-347, 2011.

2. 学会発表

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 2011.5.26-27. 横浜

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.

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 2011.8.12-14. 東京

黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石川亜貴、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 2011.8.12-14. 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. 8.12-14. 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. 8.12-14. 東京

黒澤健司、塩味正栄、浜之上聡、永井淳一、齋藤敏幸、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. 第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉

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兒例. 第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 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. 第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 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 2011.11.19. 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」 2011.7.10. 東京

G. 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。

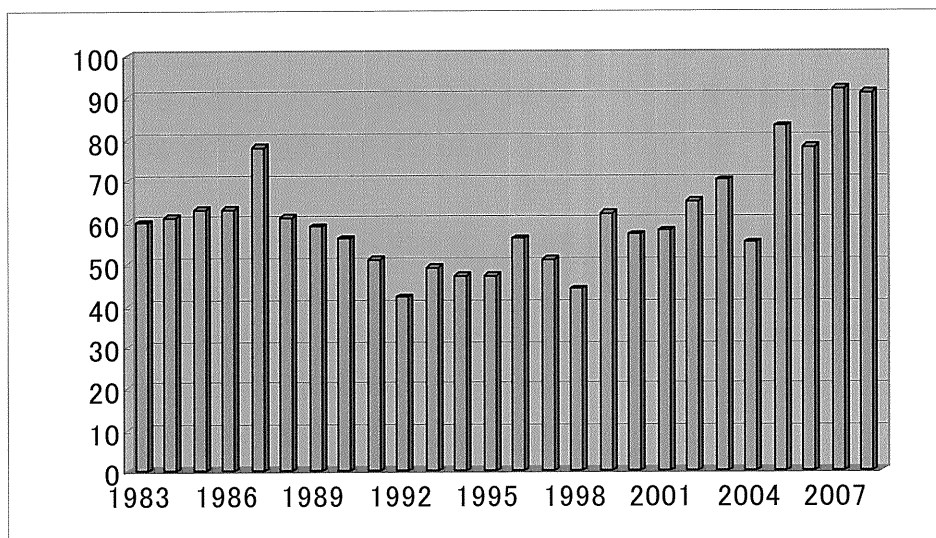


図 1. 遺伝外来を受診した Down 症候群症例数の動向

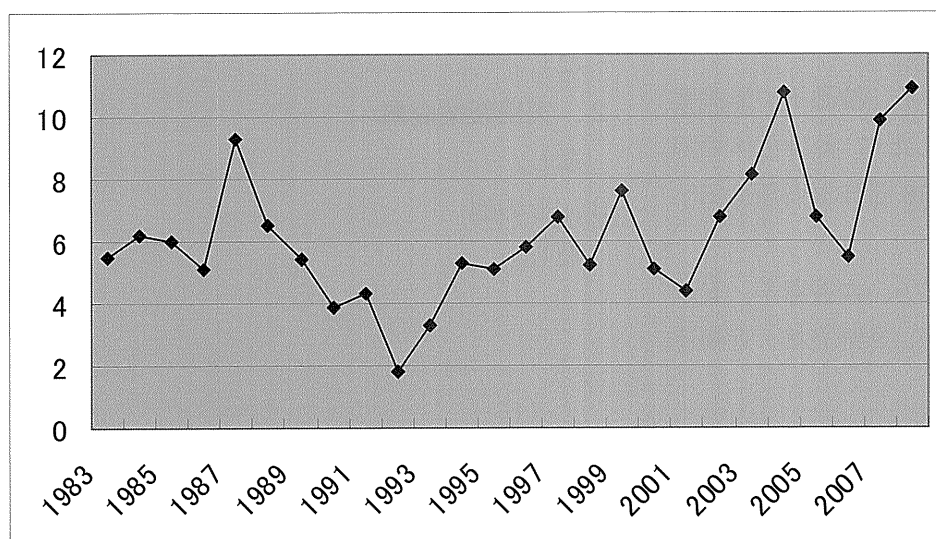


図 2. 神奈川県先天異常モニタリング調査からみた Down 症候群発生頻度の推移 (対 10,000 出生)

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

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

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

研究要旨

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を行った。2 例の典型例と臨床診断されたメビウス症候群症例に 60K のオリゴアレイで解析を行い、正常多型としての CNV は複数検出したが、臨床的意義のある CNV は検出しなかった。現在まで、細胞遺伝学的解析により 1p22 (Donahue et al., 1993; Nishikawa et al., 1997)、および 13q12.2-q13 (Slee et al., 1991; Ziter et al., 1977) にメビウス症候群責任遺伝子の存在が推定されているが、それを支持するデータは以後見当たらず、今回の解析でも同領域に有意なゲノムコピー数変化は認められなかった。全エクソーム解析も視野に入れつつ、症例蓄積と明確な診断基準の確立が重要と考えられた。

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）

富永牧子（同 遺伝科）

A. 研究目的

メビウス症候群は先天性顔面神経麻痺、外転神経麻痺、四肢欠損を特徴する多発奇形症候群で、1888 年にメビウスによって提唱された (Möbius PJ. Munch Med Wochenschr 1888;35:91-94.)。孤発例がほとんどであるが、家族例もまれに報告されている。原因については現在まで明確にされていないが、遺伝的要因の可能性 (Legum et al., Clin Genet 1981;20:254-259.; Stabile et al., 1984;25:459-463.) と血流の障害による虚血を原因とする可能性 (Bavinck et al., Am J Med Genet 1986;23:903-918.; St. Charles et al., Am J Med Genet 1993;47:289-293.) の 2 つが主に提唱されてい

る。発生頻度は、50,000 出生に 1 例と報告されている (Verzijl et al., Neurology 2003;61:327-333.)。

奇形症候群の多くは孤発例であるために連鎖解析や家系分析は不可能であり、そのほとんどが病因不明であった。しかし近年の分子細胞遺伝学的解析の進歩により多くの奇形症候群の病因が明らかにされつつある。特にマイクロアレイ CGH の普及は奇形症候群責任遺伝子同定に大きく貢献している。具体的には、長く病因不明であった CHARGE 症候群はマイクロアレイ CGH 解析により微細なゲノム構造異常が検出されたことが手掛かりとなって責任遺伝子 *CHD7* が明らかにされている (Vissers et al., 2004)。メビウス症候群はこれまで責任遺伝子領域は細胞遺伝学的解析により 1p22 (Donahue et al., 1993; Nishikawa et al., 1997)、および 13q12.2-q13 (Slee et al., 1991; Ziter et al., 1977) に推定されているがそれを支持するデータは以後見当たらない。今回我々は、マイクロアレイ CGH を用いて診断確定症例 2 例の解析を

行い、病因解析について検討した。

B. 研究方法

対象は、神奈川県立こども医療センター受診歴のある2例のメビウス症候群症例である。明確な診断基準はこれまで文献的には明らかにされていない。したがって、診断は臨床症状の組み合わせから臨床遺伝専門医でもある経験豊かな Dymorphology の専門家（臨床遺伝専門医）、あるいは小児神経専門医によってなされた。2例とも染色体検査など遺伝学的検査がなされて染色体異常症を含めた既知の奇形症候群は臨床的に否定されている。

末梢血液リンパ球を用いた通常の染色体分析は、標準的方法によった。マイクロアレイ CGH は、Agilent 社製マイクロアレイシステムを用い、アレイは SurePrint G3 Human CGH Microarray kit 8x60K を用いた。解析手順は、Agilent 社による標準プロトコールに準じて進めた。得られたデータの解析は Agilent Genomic Workbench ソフトウェアを用いた。データは DLR spread 値 < 0.30 を採用した。比較対照 DNA は、Promega 社製 Female および Male genomic DNA を用いた。解析したゲノム DNA は、QIAamp DNA Blood Mini kit を用いて自動抽出機で末梢血液から抽出した。マイクロアレイ CGH で検出されたゲノムコピー数異常は、ISCN2009 に準じて記載した。参照ゲノムマップとして UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (hg19) Assembly を用いた。

（倫理面への配慮）

マイクロアレイ CGH による解析は、神奈川県立こども医療センター倫理審査において、研究課題「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」として平成 22 年 7 月 22 日に承認を得たものである。検査前に十分な説

明を行い、文書により同意のもとで解析を行った。解析にあたっては、全ての個人情報と潜在化した。

C, D. 研究結果と考察

症例 1（女児）では、15q11.1-q11.2 に 2.02Mb、および 16p11.2 に 0.21Mb のゲノムコピー数変化（CNV）を認めたがいずれも Segmental duplication、あるいは DGV（Database of Genomic Variants）の Structural variation として登録されている CNV で病因とみなされなかった。症例 2（男児）では 9p23 に 0.12Mb の欠失、15q11.2 に 1.89Mb の重複を認めたが、症例 1 と同様にいずれも病因とはみなされなかった。

今回の解析では 2 例いずれにも臨床的意義のある CNV は検出されなかったが、これでゲノム構造異常の可能性がなくなったわけではない。理由の一つは、今回の解析プラットフォームが 60K であり、ゲノムコピー数変化検出条件から 150kb 以下の CNV は検出が困難であることがあげられる。今後、さらに高密度アレイを用いた解析が必要と考えられる。

ごく最近になり、こうした孤発例の奇形症候群の病因解析として全エクソーム解析の有用性が注目されている。特に孤発例におけるトリオ（父、母、罹患者）エクソーム解析も現実性が高まっている。マイクロアレイ CGH 解析と合わせて今後の課題と言える。しかし、そこでも重要なのがやはり正確な臨床診断であり、今後の症例の蓄積と診断基準の確立が益々重要となる。

E. 結論

マイクロアレイ CGH を用いて、2 例のメビウス症候群症例の解析を行ったが、臨床的意義のあるゲノムコピー数変化は検出されなかった。

全エクソーム解析を視野に入れつつ、症例蓄積と明確な診断基準の確立が重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. *Cong Anom* 2012 (in press)

Kurosawa K, Masuno M, Kuroki Y. Trends in occurrence of twin births in Japan. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:75-77.

Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. 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]

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* (in press)

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, メディカルドゥ, 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, メディカルドゥ, 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, メディカルドゥ, p345-347, 2011.

2. 学会発表

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 2011.5.26-27. 横浜

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.

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 2011.8.12-14. 東京

黒澤健司、榎本啓典、古谷憲孝、石川亜貴、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 2011.8.12-14. 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. 8.12-14. 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. 8.12-14. 東京

黒澤健司、塩味正栄、浜之上聡、永井淳一、齋藤敏幸、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. 第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 千葉

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兒例. 第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 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. 第 56 回日本人類遺伝学会 2011.11.9-12. 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 2011.11.19. 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」 2011.7.10. 東京

G. 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。

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

メビウス症候群の臨床的特徴と予後に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

1987年から2010年までにこども医療センターで経験した11例のメビウス症候群の臨床的特徴と予後をまとめるため基礎データ、周産期病歴、合併症、医療的ケア、画像所見、発達・予後について検討した。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た。Glabellar tap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。小児専門病院には重症例の割合が高いことが判明した。メビウス症候群の多様性と考えられ、本症の診断、日常管理に役立つ結果が得られた。

共同研究者

片岡 愛（神奈川県立こども医療センター総合診療科）

田上幸治（同 総合診療科）

山本敦子（土浦協同病院小児科）

柴崎 淳（神奈川県立こども医療センター新生児科）

大山牧子（同 新生児科）

黒澤健司（同 遺伝科）

相田典子（同 放射線科）

顔面神経麻痺と外転神経麻痺とし、他の神経筋疾患・周産期脳障害を否定していることとした。調査は(1)基礎データ（性別、年齢、フォローアップ期間、家族歴）、(2)周産期病歴、(3)合併症、(4)医療的ケア、(5)画像所見、(6)発達・予後、とした。画像所見上、脳幹低形成は本症の特徴の1つとされているためMRIで正中矢状断での前後径を計測し、正常コントロールと比較して-2SD未満を低形成とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、後方視的に診療録から得られたデータを個人が特定できないように集計した。

A. 研究目的

メビウス症候群の臨床経過から予後、合併症、医療的ケアの必要性を明らかにする。

B. 研究方法

後方視的検討。病歴データベースよりメビウス症候群を検索した。本症候群の定義は先天性

C. 研究結果

1. 基礎データ：検索された18例のメビウス症候群のうち7例は除外した。除外理由は、外転神経麻痺がない（4例）、データ不十分

(2例)、周産期脳障害疑い(1例)であった。11例の対象児(男6,女5)の平均年齢 6.5 ± 6.1 歳、フォローアップ期間は 6.1 ± 5.1 年であった。全例が孤発例で、家族例はなかった。

2. 周産期病歴：在胎週数 38.0 ± 2.6 週、出生体重 2604 ± 540 g、身長 46.2 ± 1.5 cm、頭囲 33.5 ± 1.8 cmであった。早産児は1例、二絨毛膜性双胎は1例であった。9例(82%)はNICUの入院歴があった。NICU入院期間は 126 ± 151 日であった。長期入院の原因は呼吸障害や哺乳障害であった。入院中の呼吸管理は3例、酸素投与は5例、経管栄養は9例であった。2例は水頭症の合併があり胎児診断されていた。水頭症を合併した1例は脳幹障害が高度で日齢43に誤嚥性肺炎で死亡した。
3. 合併症：顔面神経麻痺は両側10例、片側1例で、外転神経麻痺は全例両側性であった。眉間タップによる瞬目反射は診察できた9例全例で無反応であった。顔面・口腔の異常においては、高口蓋55%、顎関節拘縮73%、舌萎縮73%に認めた。ポーランド奇形は3例、内反足は6例に認めた。
4. 医療的ケア：70%で施行され、内訳は経鼻胃管6例、気管切開3例、在宅酸素3例、在宅人工呼吸器2例であった。経鼻胃管の6例中2例はその後胃瘻が造設された。人工呼吸器を必要とした2例の呼吸障害は無呼吸・過剰な吃逆と高炭酸ガス血症を伴うparadoxical tachypneaであった。経管栄養は1例で中止でき、呼吸管理の1例は夜間のみで使用に改善した。
5. 画像所見：頭部CTは8例、頭部MRIは10例、頭部エコーは5例に施行された。また、胎児中枢神経系エコーは2例に行われた。頭部CTでは8例中4例に脳幹の対称性・

点状石灰化を認めた。1例は第三脳室壁と中脳水道にも点状石灰化を認めた。MRIでは脳幹低形成を7例(70%)に認めた。正常コントロールの橋・延髄の基準値は表にまとめた。その他の異常として脳室拡大、脳梁菲薄、白質容量低下、小脳低形成等を認めた。水頭症の2例は中脳水道レベルの髄液循環障害と考えられ、いずれもポーランド奇形を合併していた。

表. 年齢別の脳幹部正常コントロール

年齢(月)	橋前後径(mm)	延髄前後径(mm)
0-2 (n=6)	15.4 ± 0.66	10.5 ± 0.49
3-11 (n=7)	17.3 ± 0.77	11.5 ± 0.51
12-35 (n=14)	19.0 ± 1.16	12.9 ± 0.76
36-71 (n=6)	20.5 ± 0.62	13.1 ± 0.57
72- (n=8)	22.4 ± 1.11	14.8 ± 1.32

6. 発達・予後：運動発達遅滞は9例に認めた。4例は歩行可能であるが、歩行開始年齢は 32 ± 16 か月であった。GMFCSによる分類ではレベル1が2例、レベル2が1例、レベル4が2例、レベル5が4例であった。全例、錐体路徴候を認めなかった。知的障害は8例に認めた(中等度2例、重度6例)。2例は正常範囲であった。てんかんは1例に認めたが抗てんかん剤でコントロール良好であった。死亡例は4例であった。死亡原因は、窒息疑い1例(4歳)、急性脳症1例(8か月)、誤嚥性肺炎1例(日齢42)、睡眠時突然死1例(1歳8か月)であった。

D. 考察

今回の11例の検討で、NICU入院(82%)、医療的ケアを要する児(70%)、死亡(36%)、運動発達遅滞(90%)、知的障害(80%)の割合はいずれも高く、小児病院で診療するメビウス症候群

の重症度は高いことが判明した。また、2例では先天性水頭症を合併しておりメビウス症候群との関連について検討が必要と考えられた。症状の多様性はメビウス症候群の特徴で、脳幹の低形成の程度と関連するとされている。橋・延髄の前後径をMRI画像で計測することは本症の補助診断と症状との関連を検討する際に有用と考えられた。

NICUに入院する重症例は診断が遅れる可能性がある。眉間タップによる瞬目反射は有用な理学所見と考えられる。瞬目反射は三叉神経・顔面神経の反射であり脳幹背側の三叉神経脊髄路を介する。Blink reflexのR2成分が瞬目に相当する。本症の電気生理学的検査ではR2成分の異常頻度が高率とされている。Thin sliceの頭部CTの対称性・点状石灰化病変は約半数に合併する画像所見で本症の診断に役立つ。呼吸障害・哺乳障害を伴う先天性顔面神経麻痺・外転神経麻痺を認める児ではメビウス症候群を鑑別疾患の1つにいれることが重要である。

E. 結論

11例のメビウス症候群を報告した。NICU入院(82%)、医療的ケア(70%)、運動発達遅滞(90%)、知的障害(80%)、死亡率(36%)と従来報告に比べて重症例が多かった。先天性水頭症を2例で認めた。メビウス症候群は正常発達から重度の障害例まで幅が広い。

F. 研究発表

1. 論文発表

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]

Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. 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.

Tanoue K, Matsui K, Ohshiro A, Yamamoto A, Hayashi T, Fujimoto J, Osaka H. Acute encephalopathy in two cases with severe congenital hydrocephalus. Brain Dev 2011;33:616-9.

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 超低出生体重児にみられる障害像. Journal of Clinical Rehabilitation 2011; 20:550-553.

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(2011年11月15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)

G. 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。

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

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

研究分担者 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

研究要旨

メビウス症候群の実態を把握し、診断基準を作成することを目的に、1992年10月から2011年12月までに神奈川県立こども医療センター新生児科に入院した、メビウス症候群またはその類縁疾患を診療録から抽出し、臨床症状、診断根拠、臨床経過、療養上必要な支援について調べた。

新生児期より臨床的な症状を呈し、NICU 管理を必要とした7例を検討した。NICU より生存退院が可能であったのは、7例中5例であった。NICU で死亡した2例は呼吸不全による死亡であった。5例で脳幹障害が原因と考えられる呼吸障害を呈した。NICU を生存退院した5例も、全例で在宅医療が必要で、退院後も嚥下障害や胃食道逆流、呼吸障害が進行する症例が多く、乳児期、幼児期に4例が死亡している。

メビウス症候群の小児は呼吸障害や嚥下障害などの生活が困難になる症状を呈することが多く、家庭で生活するためには、在宅医療が必要であることが多い。疾患の正しい理解と健康管理指針に基づいた早期診断・早期治療により、患者の長期的生命予後の向上が期待できる。

共同研究者

柴崎 淳（神奈川県立こども医療センター新生児科）

松井 潔（同 総合診療科）

我々は、新生児期発症のメビウス症候群およびその類縁疾患について、自然歴および健康管理に必要な支援内容を検討した。

B. 研究方法

1992年10月から2011年12月までに、神奈川県立こども医療センター新生児科に入院した、メビウス症候群またはその類縁疾患を診療録から抽出し、臨床症状、診断根拠、臨床経過、療養上必要な支援について調べた。

（倫理面への配慮）

本研究は、後方視的に診療録から得られたデータを個人が特定できないように集計した。よって倫理面での問題はない。

A. 研究目的

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。