

201231162A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

メビウス症候群の自然歴に基づく
健康管理指針作成と病態解明

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 升野 光雄

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明	1
升野 光雄	
(資料1)メビウス症候群 二次調査個人票	10
II. 分担研究報告	
1. メビウス症候群の診断基準作成	11
升野 光雄	
2. メビウス症候群の自然歴	15
升野 光雄	
3. メビウス症候群の在宅医療管理支援のためのツール作成	23
大山 牧子	
4. メビウス症候群の中枢 MRI 所見の研究:全国調査症例の中枢画像解析から	25
相田 典子	
5. 次世代シーケンサーを用いたメビウス症候群の病因解析	29
黒澤 健司	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	35
IV. 研究成果の刊行物・別刷	37

I . 総括研究報告

メビウス症候群の自然歴に基づく健康管理指針作成と病態解明

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

メビウス症候群の類縁疾患も含めた全国調査（過去5年間）と小児専門病院（過去24年間）における典型例の臨床像と医療管理の調査をもとに昨年度本研究班で作成したメビウス症候群の診断基準を改訂し、日本小児遺伝学会へ承認を申請した。改訂診断基準に基づき、周産期歴・発達歴も含めた典型例と不全例の自然歴を明らかにし、今後の健康管理指針作成の基盤とした。

メビウス症候群の重症例で必要とされる医療管理の中でも最も高度な在宅医療ケアである気管切開とその管理方法について、家族が理解できるように動画を含めた説明ファイルを作成し、本研究班のホームページに公開した。

全国調査で対象とした新生児科・小児科受診例における中枢神経 MRI 画像評価では、第6・第7脳神経を thin slice で評価できた13例（典型例10例、不全例3例）全例で異常が認められた。第7脳神経の片側または両側の低形成/無形成が全例で、第6脳神経の異常は9例で認められた。このうち不全例3例では第6脳神経の異常は明らかではなかった。

責任遺伝子同定を目指し、メビウス症候群類縁疾患で変異が確認されている *HOXA1* や *HOXB1* 遺伝子などを含めた51候補遺伝子とメビウス症候群に時に伴う自閉症・発達遅滞の関連遺伝子を含めた総数138遺伝子を次世代シーケンサーにより網羅的に解析するシステムを整備した。

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

二宮伸介 財団法人倉敷中央病院
遺伝診療部 主任部長

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。根本的治療法はなく、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。昨年度本研究班では、日本での発生頻度は少なくとも生産児8万人に1人と推定した。

的発達は正常から重度障害までみられた。少数例を除き、成長障害は認めなかった。

さらに典型例 20 例と不全例 7 例の詳細な自然歴を明らかにした(分担研究報告書 表 2-4)。今回調査対象とした新生児科・小児科受診例では、先天性顔面神経麻痺と外転神経麻痺以外に呼吸障害、哺乳障害、嚥下障害、精神運動発達遅滞などの頻度が高く、濃厚な医療管理を要していた。

先天性外転神経麻痺を伴わず、四肢異常の頻度が低い不全例 7 例では、典型例 20 例と比べて、患児出生時の父平均年齢が高く、四肢異常として片側の内反尖足を 1 例に認めるのみで、遺伝的要因を含めて病因的に異質な疾患の可能性が示唆された。典型例では CT 施行例の 6 割に脳幹石灰化を認め、これらの症例では病因として胎生期の血流障害が示唆された。成果は、日本人類遺伝学会第 57 回大会で口演発表した(升野光雄他：メビウス症候群の小児期の臨床像と医療管理。平成 24 年 10 月 27 日、東京)。

3. 在宅医療管理支援のためのツール作成

気管切開が必要な病態生理、気管切開の目的、気管切開術後のケアについて、家族が理解できるようなパワーポイントによる説明ファイルを作成した。気管切開カニューレ交換の実際は、人形による動画を挿入した。

本研究班のホームページにクイックタイムプレイヤー形式で閲覧可能とした。

4. 中枢神経 MRI 画像所見の特徴

15 例(典型例 12 例、不全例 3 例)中、脳幹奇形と診断したのは 7 例で、2 例は中脳蓋肥厚と水頭症、橋から延髄に強い低形成を伴う共通の所見を呈し、5 例は橋から延髄が扁平な奇形を認め、全例が典型症例であった。

残り 8 例では脳幹形態に奇形はなく、全体小作りや部分的にやや小さい症例が 5 例(典型例 3 例、不全例 2 例)で、正常脳幹が 3 例(典型

例 2 例、不全例 1 例)であった。いずれも信号異常は指摘できなかった。

第 6・第 7 脳神経を thin slice で評価できた 13 例(典型例 10 例、不全例 3 例)全例で異常が認められ、第 7 脳神経の片側または両側の低形成/無形成が全例で、第 6 脳神経の異常は 9 例で認められた。このうち不全例 3 例では第 6 脳神経の異常は明らかではなかった。

5. 責任遺伝子同定に向けた戦略

メビウス症候群類縁疾患で変異が確認されている *HOXA1* や *HOXB1* 遺伝子などを含めた 51 候補遺伝子とメビウス症候群に時に伴う自閉症・発達遅滞の関連遺伝子を含めた総数 138 遺伝子を次世代シーケンサーにより網羅的に解析するシステムを整備した。

6. 患者の生体試料の保存

将来の治療開発への基盤整備として、現在、メビウス症候群 15 例のゲノム DNA と 1 例の培養皮膚線維芽細胞株を保存している。今後、さらに症例数を蓄積していく。

7. 研究成果について医療関係者・当事者への情報公開

本研究班のホームページに研究成果を更新し、平成 25 年 3 月に公開した。

D. 考察

メビウス症候群の実態把握を目的に昨年度全国調査を行うととも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、診断基準を作成した。

今年度はさらに発展させ、改訂診断基準を日本小児遺伝学会の承認を得るべく申請した。改訂診断基準に基づき、周産期歴・発達歴も含めた典型例と不全例の自然歴を明らかにした。正確な自然歴は今後の健康管理指針作成の基盤となる。

今回調査対象とした新生児科・小児科受診例では、第7脳神経の低形成/無形成がほぼ例外なく認められ、第6脳神経の異常も典型例ではほぼ全例に認めることが示唆され、典型例では両神経の異常とともに奇形などの脳幹形態異常が高い頻度で認められると考えられる。今後、臨床像との関連を詳細に検討することで、メビウス症候群の診断基準にMRIによる脳幹と第6・第7脳神経評価が反映できる可能性が示唆される。

責任遺伝子同定のための解析基盤を固めた。別疾患症例での解析シミュレーションでは極めて有効な変異検出率を達成した。array CGH解析で異常を認めない一定数の症例検体が集まり次第解析予定である。

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

本研究班による診断基準を改訂し、日本小児遺伝学会へ承認を申請した。

改訂診断基準に基づき、周産期歴・発達歴も含めた典型例と不全例の自然歴を明らかにした。

気管切開について、家族が理解できるように動画を含めた説明ファイルを作成し、本研究班のホームページから閲覧可能とした。

新生児科・小児科受診例では、第6・第7脳神経の低形成/無形成が高頻度で、特に第7脳神経異常はほぼ全例で認められることが示唆された。

責任遺伝子同定のためのゲノム解析システムを整備した。

インターネットホームページにより研究成果を公表した（平成25年3月更新公開）。

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, Inoue M, Ouchi K, Kuroki Y. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the *COL3A1* gene. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012; 52(4):207-210. (査読有)

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masuno M, Yamada K, Kurosawa K. Expression analysis of a 17p terminal deletion, including YWHAE, but not PFAFH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(9):2347-2352. (査読有)

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)(p11.23;p12.3). *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012;52(2):106-110. (査読有)

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)*. 2012;52(2):78-81. (査読有)

Honda S, Hayashi S, Nakane T, Imoto I, Kurosawa K, Mizuno S, Okamoto N, Kato

- M, Yoshihashi H, Kubota T, Nakagawa E, Goto YI, Inazawa J. The incidence of hypoplasia of the corpus callosum in patients with dup(X)(q28) involving MECP2 is associated with the location of distal breakpoints. *Am J Med Genet A*. 2012;158:1292-1303. (査読有)
- Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y. Costello and CFC syndrome study group in Japan. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiology. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1083-1094. (査読有)
- 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*. 2012;42:380-382. (査読有)
- Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with *CHD7* mutations. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:514-518. (査読有)
- Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T. Paternal uniparental disomy 14 and related disorders. Placental gene expression analyses and histological examinations. *Epigenetics*. 2012;7:1142-1150. (査読有)
- Saito H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Split-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). *Am J Med Genet A*. 2012;158A:199-205. (査読有)
- Asakura Y, Muroya K, Sato T, Kurosawa K, Nishimura G, Adachi M. First case of a Japanese girl with Myre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1982-1986. (査読有)
- Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012;52:82-86. (査読有)
- Tanoue K, Matsui K, Nozawa K, Aida N. Predictive value of early radiological findings in inflicted traumatic brain injury. *Acta Paediatr*. 2012;101(6):614-617. (査読有)
- Murakami A, Gomi K, Tanaka M, Ohyama M, Itani Y, Ishikawa H, Aida N, Furuya M, Tanaka Y. Unilateral glomerulocystic kidney disease associated with tuberous sclerosis complex in a neonate. *Pathol Int*. 2012;62(3):209-215. (査読有)
- Niwa T, Aida N, Tanaka Y, Tanaka M, Shiomi M, Machida J. Scurvy in a child with autism: magnetic resonance imaging and pathological findings. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(6):484-487. (査読有)

- Tanigawa J, Kaneko K, Honda M, Harashima H, Murayama K, Wada T, Takano K, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Aida N, Ohtake A, Osaka H. Two Japanese patients with Leigh syndrome caused by novel SURF1 mutations. *Brain Dev.* 2012;34(10):861-865. (査読有)
- Odagiri K, Omura M, Hata M, Aida N, Niwa T, Ogino I, Kigasawa H, Ito S, Adachi M, Inoue T. Treatment outcomes, growth height, and neuroendocrine functions in patients with intracranial germ cell tumors treated with chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):632-638. (査読有)
- Tachibana Y, Niwa T, Kwee TC, Takahara T, Kusagiri K, Nagaoka T, Watanabe R, Aida N. Effective performance of T(1)-weighted FLAIR Imaging with BLADE in pediatric brains. *Magn Reson Med Sci.* 2012; 11(1):17-26. (査読有)
- Osaka H, Takagi A, Tsuyusaki Y, Wada T, Iai M, Yamashita S, Shimbo H, Saitsu H, Salomons GS, Jakobs C, Aida N, Toshihiro S, Kuhara T, Matsumoto N. Contiguous deletion of SLC6A8 and BAP31 in a patient with severe dystonia and sensorineural deafness. *Mol Genet Metab.* 2012;106(1):43-47. (査読有)
- Yamashita S, Miyake N, Matsumoto N, Osaka H, Iai M, Aida N, Tanaka Y. Neuropathology of leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate caused by a homozygous mutation of DARS2. *Brain Dev.* 2012 Jun 5.[Epub ahead of print] (査読有)
- Gomi K, Tanaka M, Yoshida M, Ito S, Sonoda M, Iwasaki F, Niwa T, Aida N, Kigasawa H, Tanaka Y. Primary cerebellar histiocytic sarcoma in a 17-month-old girl. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;10(2):126-129. (査読有)
- Tomiyasu M, Aida N, Watanabe Y, Mori K, Endo K, Kusakiri K, Kershaw J, Obata T, Osaka H. Monitoring the brain metabolites of children with acute encephalopathy caused by the H1N1 virus responsible for the 2009 influenza pandemic: a quantitative in vivo 1H MR spectroscopy study. *Magn Reson Imaging.* 2012;30(10): 1527-1533. (査読有)
- Hino-Shishikura A, Niwa T, Aida N, Okabe T, Nagaoka T, Shibasaki J. Periventricular nodular heterotopia is related to severity of the hindbrain deformity in Chiari II malformation. *Pediatr Radiol.* 2012; 42(10):1212-1217. (査読有)
- 石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、黒澤健司. CHARGE 症候群 26 例の臨床的検討. *日小児会誌.* 116:1357-1364, 2012. (査読有)
- 升野光雄. 多科連携における不育症への小児科の役割—出生前対応を含む—. *周産期医学* 42(8):1021-1025, 2012.
- 升野光雄. ダウン症候群(21・トリソミー症候群). 今日の治療指針 2013 年版, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編, 医学書院, 東京, 1238-1239, 2013.

2. 学会発表

升野光雄、黒澤健司、松井 潔、片岡 愛、田上幸治、大山牧子、柴崎 淳、相田典子、小河原昇、山本敦子、二宮伸介、山内泰子、黒木良和。メビウス症候群の小児期の臨床像と医療管理。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 27 日、東京)

黒澤健司、富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、齋藤敏幸、永井淳一、和田敬仁、小坂仁、古谷憲孝、升野光雄。マイクロアレイ染色体検査の需要の推定。第 35 回日本小児遺伝学会学術集会 (2012 年 4 月 19 日、久留米)

富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、小坂 仁、升野光雄、黒澤健司。小児病院におけるマイクロアレイ CGH の臨床導入。第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012 年 4 月 22 日、福岡)

黒澤健司、富永牧子、和田敬仁、鮫島希代子、石川亜貴、高野亨子、井合瑞江、小坂仁、山下純正。小児病院におけるマイクロアレイ CGH 染色体検査の問題点。第 54 回日本小児神経学会総会 (2012 年 5 月 18 日、札幌)

牧 優子、山内泰子、升野光雄、黒木良和。岡山県の保健所設置市における保健師の遺伝に関する相談の実態－遺伝医療と地域保健との連携についての検討－。第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (2012 年 6 月 8 日、松本)

山内泰子、升野光雄、峠 和美、大西敬子、黒木良和。地域における臨床医の遺伝医療に関する意識調査。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

黒田友紀子、榎本啓典、富永牧子、古谷憲孝、齋藤敏幸、永井淳一、升野光雄、黒澤健司。知的障害、肥満を認めた 17p13.1-p13.2 重複の女兒例。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

大城亜希子、富永牧子、古谷憲孝、黒田友紀子、井合瑞江、升野光雄、黒澤健司。Down 症候群責任領域を含む 2.6Mb の 21q22 部分欠失の一男児例。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

成戸卓也、井田一美、黒田友紀子、富永牧子、榎本啓典、古谷憲孝、黒澤健司。デスクトップ型次世代シーケンサーを用いた歌舞伎症候群の *MLL2* 遺伝子変異解析。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

井田一美、成戸卓也、富永牧子、黒田友紀子、古谷憲孝、中川栄二、後藤雄一、升野光雄、黒澤健司。MID1 遺伝子の一部を含む Xp22.2 に 310kb の微細欠失を認めた Opitz/BBB 症候群の 1 家系。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

榎本啓典、菅原祐之、保立麻美子、元吉八重子、畠井芳穂、水谷修紀、黒澤健司。まれな合併症を伴う *TSC2-PKD1* 隣接遺伝子症候群の一例。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

榎本啓典、近藤達郎、水野誠司、安達昌功、室谷浩二、眞鍋理一郎、Sengstag Thierry、富永牧子、石川亜貴、黒田友紀子、古谷憲孝、西川智子、山内泰子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司。Trio+1 エクソーム解析による Young-Simpson 症候群の責任遺伝子同定。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 27 日、東京)

升野光雄、山内泰子、赤池洋人、荻田聡子、尾内一信。川崎医科大学附属病院小児科遺伝外来～8 年間の概要～。第 85 回日本小児科学会岡山地方会 (2012 年 12 月 2 日、岡山)

Kurosawa K, Enomoto K, Kondoh T, Mizuno S, Adachi M, Muroya K, Yamanouchi Y, Nishikawa T, Furuya N, Tominaga M, Kuroda Y, Naruto T, Ida K, Sengstag T,

Manabe R, Masuno M. Trio-exome sequencing identifies mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B/MYST4 in individuals with the Young-Simpson syndrome. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10.

Yamanouchi Y, Nishikawa T, Enomoto K, Furuya N, Mizuno S, Kondo T, Adachi M, Muroya K, Masuno M, Kurosawa K. Support for patients with Young-Simpson syndrome, their families and other peoples concerned: Study of patients and family group meetings. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10.

Kuroda Y, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Microdeletion of 19p13.3 in a girl with Peutz-Jeghers syndrome, intellectual disability, hypotonia,

and dysmorphic features. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10.

Enomoto K, Sugawara Y, Hotate H, Motoyoshi Y, Hatai Y, Mizutani S, Kurosawa K. *TSC2-PKD1* contiguous deletion syndrome with aortic stenosis and severe myopia. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012. 11.6-10.

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(平成24年度)

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。
 枠内の該当する数字・アルファベットに○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	出生年	(1. 昭 2. 平)	年生
			2. 女	年齢	現在()歳	

周産期情報	妊娠中の胎児エコーの異常	1. 有(具体的に:) 2. 無 3. 不明
	羊水過多	1. 有 2. 無 3. 不明
	分娩様式	1. 自然分娩 2. 帝王切開 3. 鉗子分娩 4. 吸引分娩 5. 不明
	NICU入院歴の有無	1. 有 2. 無 3. 不明
	出生時の蘇生の有無	1. 有(a. 酸素投与まで b. マスクバッグ c. 気管内挿管) 2. 無 3. 不明
	呼吸管理の有無	1. 有(a. 酸素投与まで b. CPAP c. 人工呼吸管理) 2. 無 3. 不明
	哺乳障害	1. 有 2. 無 3. 不明
	嚥下障害	1. 有 2. 無 3. 不明
	NICU退院時の在宅医療の有無	1. 有(具体的に:) 2. 無 3. 不明
	その他	具体的に:
家族歴	患儿は何番目のお子さんですか	1. 第1子 2. 第2子 3. 第3子 4. 第4子 5. 第5子以降 6. 不明
発達歴	粗大運動能力(1歳以上を対象) GMFCS - E & R (2007) (Gross Motor Function Classification System - Expanded and Revised) Level 1 - 5 *	直近の評価時年齢: 歳 か月 1. 制限なしに歩く 2. 制限を伴って歩く 3. 手に持つ移動器具を使用して歩く 4. 制限を伴って自力移動; 電動の移動手段を 使用してもよい 5. 手動車いす等で移送される 6. 不明
	知的障害の評価 IQあるいはDQ	1. 有 直近の評価時年齢: 歳 か月 評価法: a. 正常(85以上) b. ボーダーライン(70以上85未満) c. 軽度(50以上70未満) d. 中等度(35以上50未満) e. 重度(35未満) 2. 無 3. 不明

* 説明書翻訳版参照: http://www.fujita-hu.ac.jp/FMIP/reha/PDF/GMFCS%20E%20&%20R_J.pdf

ご協力誠にありがとうございました。

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

メビウス症候群の診断基準作成

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

本研究班では昨年度の全国調査（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。今年度は更に文献的考察を加えて、診断基準を改訂し、鑑別診断のポイントと鑑別疾患を追記した。メビウス症候群の診断基準を先天性・非進行性顔面神経麻痺および先天性・非進行性外転神経麻痺（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、日本小児遺伝学会へ承認を申請した。

今後、診断基準を医療関係者・当事者へ周知を図ることで、これまで診断がなされていなかった症例の再評価が可能となり、生涯にわたる医療需要の推定がより正確になると推察される。さらに早期診断と適切な医療管理を可能にし、患者家族の QOL 向上が期待される。

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）

田上幸治（同 総合診療科）

片岡 愛（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、関連学会による承認を受けたメビウス症候群の診断基準を作成する。

B. 研究方法

メビウス症候群の類縁疾患も含めた全国二次調査（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をもとに昨年度本研究班で作成したメビウス症候群の診断基準について日本小児遺伝学会の承認を得るために、診断基準に更に文献的考察を加えて改訂した。

（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。

C. 研究結果

今年度は、下記文献等を参考にして、診断基準の記載の診断のポイントに先天性外転神経麻痺と眼球運動失行との鑑別を追加した。さらに鑑別診断として pontine tegmental cap dysplasia を追加した（表）。

日本小児遺伝学会へ改訂したメビウス症候群の診断基準の承認を申請した。

参考文献

- 1) Roig M, Gratacòs M, Vazquez E, Del Toro M, Foguet A, Ferrer I, Macaya A. Brainstem dysgenesis: report of five patients with congenital hypotonia, multiple cranial nerve involvement, and ocular motor apraxia. *Dev Med Child Neurol.* 2003; 45(7):489-493.
- 2) Rudaks LI, Patel S, Barnett CP. Novel clinical features in pontine tegmental cap dysplasia. *Pediatr Neurol.* 2012; 46(6): 393-396.

D. 考察

今後、診断基準を医療関係者・当事者へ周知を図ることで、これまで診断がなされていなかった症例の再評価が可能となり、生涯にわたる医療需要の推定がより正確になると推察される。さらに早期診断と適切な医療管理を可能にし、患者家族の QOL 向上が期待される。

E. 結論

全国調査（過去 5 年間）と小児専門病院（過去 24 年間）における調査と文献検討により、メビウス症候群の診断基準を先天性・非進行性顔面神経麻痺および先天性・非進行性外転神経麻痺（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、日本小児遺伝学会へ承認を申請した。

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, Inoue M, Ouchi K, Kuroki Y. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the *COL3A1* gene. *Congenit Anom (Kyoto).* 2012; 52(4):207-210. (査読有)

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masuno M, Yamada K, Kurosawa K. Expression analysis of a 17p terminal deletion, including YWHAE, but not PFAFH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A(9):2347-2352. (査読有)

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)(p11.23;p12.3). *Congenit Anom (Kyoto).* 2012; 52(2):106-110. (査読有)

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)*. 2012; 52(2):78-81.

(査読有)

升野光雄. 多科連携における不育症への小児科の役割ー出生前対応を含むー. *周産期医学* 42(8):1021-1025, 2012.

升野光雄. ダウン症候群 (21-トリソミー症候群). 今日の治療指針 2013 年版, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編, 医学書院, 東京, 1238-1239, 2013.

2. 学会発表

升野光雄、黒澤健司、松井 潔、片岡 愛、田上幸治、大山牧子、柴崎 淳、相田典子、小河原昇、山本敦子、二宮伸介、山内泰子、黒木良和. メビウス症候群の小児期の臨床像と医療管理. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 27 日、東京)

富永牧子、榎本啓典、石川亜貴、古谷憲孝、安達昌功、小坂 仁、升野光雄、黒澤健司. 小児病院におけるマイクロアレイ CGH の臨床導入. 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012 年 4 月 22 日、福岡)

牧 優子、山内泰子、升野光雄、黒木良和. 岡山県の保健所設置市における保健師の遺伝に関する相談の実態ー遺伝医療と地域保健との連携についての検討ー. 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (2012 年 6 月 8 日、松本)

山内泰子、升野光雄、峠 和美、大西敬子、黒木良和. 地域における臨床医の遺伝医療に関する意識調査. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日、東京)

升野光雄、山内泰子、赤池洋人、萩田聡子、尾内一信. 川崎医科大学附属病院小児科遺伝外来～8 年間の概要～. 第 85 回日本小児科学会岡山地方会 (2012 年 12 月 2 日、岡山)

Kurosawa K, Enomoto K, Kondoh T, Mizuno S, Adachi M, Muroya K, Yamanouchi Y, Nishikawa T, Furuya N, Tominaga M, Kuroda Y, Naruto T, Ida K, Sengstag T, Manabe R, Masuno M. Trio-exome sequencing identifies mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B/MYST4 in individuals with the Young-Simpson syndrome. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10.

Yamanouchi Y, Nishikawa T, Enomoto K, Furuya N, Mizuno S, Kondo T, Adachi M, Muroya K, Masuno M, Kurosawa K. Support for patients with Young-Simpson syndrome, their families and other peoples concerned: Study of patients and family group meetings. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10.

Kuroda Y, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Microdeletion of 19p13.3 in a girl with Peutz-Jeghers syndrome, intellectual disability, hypotonia, and dysmorphic features. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10.

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 メビウス症候群の診断基準

診断基準

- 1) 先天性・非進行性顔面神経麻痺および先天性・非進行性外転神経麻痺（片側性も含む）。
- 2) 除外項目：他の神経筋疾患を原因としない。

診断のポイント：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。眼球運動失行（水平衝動性眼球運動の開始障害）は、無意識の状態では眼は全く制限なく正常に動くが、物を見ようとするときと眼を動かすことが出来ないことで鑑別する。

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）。

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、pontine tegmental cap dysplasia、周産期脳障害など。

《参考》

既存の診断基準：

Congenital, nonprogressive facial weakness with limited abduction of one or both eyes (inability to move the eye fully outward or toward the ear).

[the Moebius Syndrome Foundation Research Conference in 2007]

Miller G: Neurological disorders. The mystery of the missing smile. Science 316(5826): 826–827, 2007.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

メビウス症候群の自然歴

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

メビウス症候群の正確な自然歴を明らかにするために、昨年度の全国調査症例を対象に周産期歴と発達歴を調査した。NICU 入院例では退院時に過半数が在宅医療を要しており、粗大運動発達と知的発達は正常から重度障害までみられた。

さらに、改訂した診断基準に基づき昨年度の全国調査症例を詳細に見直し、再集計を行った。今回調査対象とした新生児科・小児科受診例では、先天性顔面神経麻痺と外転神経麻痺以外に呼吸障害、哺乳障害、嚥下障害、精神運動発達遅滞などの頻度が高く、濃厚な医療管理を要していた。

先天性外転神経麻痺を伴わず、四肢異常の頻度が低い不全例 7 例では、典型例 20 例と比べて、患児出生時の父平均年齢が高く、四肢異常として片側の内反尖足を 1 例に認めるのみで、遺伝的要因を含めて病的に異質な疾患の可能性が示唆された。典型例では CT 施行例の 6 割に脳幹石灰化を認め、これらの症例では病因として胎生期の血流障害が示唆された。

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）
田上幸治（同 総合診療科）
片岡 愛（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）
渡邊亮輔（同 放射線科）
黒澤健司（同 遺伝科）
小河原昇（同 耳鼻咽喉科）
田中祐吉（同 病理科）
田中水緒（同 病理科）
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、新生児科・小児科受診例におけるメビウス症候群の自然歴を明らかにする。

B. 研究方法

正確な自然歴を明らかにするために、昨年度の全国二次調査症例を対象に周産期歴と発達歴を調査した。さらに改訂した診断基準に基づき昨年度の全国二次調査症例を詳細に見直し、再集計を行った。

（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。

C. 研究結果

メビウス症候群の典型例 13 例と不全例 5 例の周産期歴と発達歴を明らかにした（表 1）。NICU 入院例では退院時に過半数が在宅医療を要していた。粗大運動発達と知的発達は正常から重度障害までみられた。少数例を除き、成長障害は認めなかった。

さらに典型例 20 例と不全例 7 例の詳細な自然歴を明らかにした（表 2-4）。今回調査対象とした新生児科・小児科受診例では、先天性顔面神経麻痺と外転神経麻痺以外に呼吸障害、哺乳障害、嚥下障害、精神運動発達遅滞などの頻度が高く、濃厚な医療管理を要していた。

先天性外転神経麻痺を伴わず、四肢異常の頻度が低い不全例 7 例では、典型例 20 例と比べて、患児出生時の父平均年齢が高く、四肢異常として片側の内反尖足を 1 例に認めるのみで、遺伝的要因を含めて病的に異質な疾患の可能性が示唆された。典型例では CT 施行例の 6 割に脳幹石灰化を認め、これらの症例では病因として胎生期の血流障害が示唆された。

D. 考察

本研究班で作成したメビウス症候群の診断基準を一部改訂し、それに基づき全国調査症例

を詳細に見直し、再集計を行うことにより、典型例の自然歴をまとめた。さらに先天性外転神経麻痺を伴わず、四肢異常の頻度が低いメビウス症候群の不全例の特徴をより明確にした。

正確な自然歴は今後の健康管理指針作成の基盤となる。

E. 結論

新生児科・小児科受診例におけるメビウス症候群典型例の自然歴を明らかにした。

さらに先天性外転神経麻痺を伴わず、四肢異常の頻度が低いメビウス症候群の不全例の特徴をより明確にした。

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, Inoue M, Ouchi K, Kuroki Y. Ehlers-Danlos syndrome, vascular type: A novel missense mutation in the *COL3A1* gene. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012; 52(4):207-210. (査読有)

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masuno M, Yamada K, Kurosawa K. Expression analysis of a 17p terminal deletion, including YWHAE, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(9):2347-2352. (査読有)

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)(p11.23;p12.3). *Congenit Anom (Kyoto)*.

2012; 52(2):106-110. (査読有)

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). 2012; 52(2):78-81. (査読有)

升野光雄. 多科連携における不育症への小児科の役割ー出生前対応を含むー. 周産期医学 42(8):1021-1025, 2012.

升野光雄. ダウン症候群(21-トリソミー症候群). 今日の治療指針 2013年版, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編, 医学書院, 東京, 1238-1239, 2013.

2. 学会発表

升野光雄, 黒澤健司, 松井 潔, 片岡 愛, 田上幸治, 大山牧子, 柴崎 淳, 相田典子, 小河原昇, 山本敦子, 二宮伸介, 山内泰子, 黒木良和. メビウス症候群の小児期の臨床像と医療管理. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 27 日, 東京)

富永牧子, 榎本啓典, 石川亜貴, 古谷憲孝, 安達昌功, 小坂 仁, 升野光雄, 黒澤健司. 小児病院におけるマイクロアレイ CGH の臨床導入. 第 115 回日本小児科学会学術集会 (2012 年 4 月 22 日, 福岡)

山内泰子, 升野光雄, 峠 和美, 大西敬子, 黒木良和. 地域における臨床医の遺伝医療に関する意識調査. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 (2012 年 10 月 26 日, 東京)

升野光雄, 山内泰子, 赤池洋人, 荻田聡子, 尾内一信. 川崎医科大学附属病院小児科遺伝外来～8年間の概要～. 第 85 回日本小児科学会岡山地方会 (2012 年 12 月 2 日, 岡山)

Kurosawa K, Enomoto K, Kondoh T, Mizuno S, Adachi M, Muroya K, Yamanouchi Y, Nishikawa T, Furuya N, Tominaga M, Kuroda Y, Naruto T, Ida K, Sengstag T, Manabe R, Masuno M. Trio-exome sequencing identifies mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B/MYST4 in individuals with the Young-Simpson syndrome. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10.

Yamanouchi Y, Nishikawa T, Enomoto K, Furuya N, Mizuno S, Kondo T, Adachi M, Muroya K, Masuno M, Kurosawa K. Support for patients with Young-Simpson syndrome, their families and other peoples concerned: Study of patients and family group meetings. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10.

Kuroda Y, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Microdeletion of 19p13.3 in a girl with Peutz-Jeghers syndrome, intellectual disability, hypotonia, and dysmorphic features. 62nd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, San Francisco, 2012.11.6-10.

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（周産期・発達歴）

	典型例 13 例	不全例 5 例
男女比	5:8	2:3
年齢	中央値 5 歳 (0~11 歳)	中央値 4.5 歳 (4~10 歳)
周産期歴		
妊娠中の胎児エコーの異常	3 / 12 例 (25%) 中脳水道狭窄による水頭症 2 例 MD twin 8 週で一児心拍消失 1 例	0 / 4 例
羊水過多	4 / 12 例 (33%)	1 / 4 例 (25%)
分娩様式	自然=8 帝切=5 例	自然=3 帝切=1 吸引=1 例
NICU 入院歴の有無	11 / 13 例 (85%)	5 / 5 例 (100%)
出生時の蘇生の有無	6 / 12 例 (50%)	3 / 4 例 (75%)
酸素投与まで	1 例	1 例
マスクバック	0 例	1 例
気管内挿管	5 例	0 例
呼吸管理の有無	8 / 13 例 (62%)	2 / 4 (50%)
酸素投与まで	1 例	1 例
CPAP	1 例	0 例
人工呼吸管理	5 例	1 例
哺乳障害	12 / 13 例 (92%)	5 / 5 例 (100%)
嚥下障害	9 / 13 例 (69%)	4 / 5 例 (80%)
NICU 退院時の在宅医療の有無	6 / 11 例 (55%) 在宅人工呼吸管理 4 例 在宅酸素 2 例 気管切開 3 例 経管栄養 6 例	4 / 5 例 (80%) 経管栄養 4 例 吸引器 1 例
発達歴		
粗大運動能力の評価	11 / 12 例 (92%)	5 / 5 例 (100%)
GMFCS - E & R (2007)		
(1 歳以上を対象)		
直近の評価時年齢	中央値 60 ヶ月 (18~132 ヶ月)	中央値 48 ヶ月 (42~129 ヶ月)
1. 制限なしに歩く	3 例	1 例
2. 制限を伴って歩く	2 例	2 例
3. 手に持つ移動器具を使用して歩く	0 例	0 例
4. 制限を伴って自力移動; 電動の移動手段を使用してもよい	1 例	1 例
5. 手動車いす等で移送される	5 例	1 例
知的障害の評価 (IQ/DQ)	10 / 10 例 (100%)	3 / 5 例 (60%)
直近の評価時年齢	中央値 61 ヶ月 (18~132 ヶ月)	中央値 77 ヶ月 (48~105 ヶ月)
評価法	津守稲毛式乳幼児精神発達診断法 遠城寺式乳幼児分析的発達検査法	W I S C - III
正常 (85 以上)	3 例	0 例
ボーダーライン (70 以上 85 未満)	0 例	1 例
軽度 (50 以上 70 未満)	1 例	0 例
中等度 (35 以上 50 未満)	2 例	1 例
重度 (35 未満)	4 例	1 例