

201324099A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 升野 光雄

平成 26 (2014) 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 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. メビウス症候群の診断基準改訂 | 9 |
| 升野 光雄 | |
| 2. メビウス症候群の診療ガイドライン作成 | 13 |
| 松井 潔 | |
| 3. メビウス症候群の中樞 MRI 所見の研究：全国調査症例の集計 | 23 |
| 相田 典子 | |
| 4. メビウス症候群類縁疾患の責任遺伝子と分子病態の文献的レビュー | 29 |
| 二宮 伸介 | |
| 5. 次世代シーケンサーを用いたメビウス症候群原因遺伝子探索 | 33 |
| 黒澤 健司 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 37 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | 39 |

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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二次調査（過去 5 年間）症例と小児専門病院（過去 24 年間）の典型症例における臨床像と医療管理の調査をもとに昨年度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た。さらに用語の修正と説明を補足し一部改訂した。

診断基準に基づき明らかにした、典型例と先天性外転神経麻痺を伴わない不全例の周産期歴・発達歴も含めた自然歴を踏まえた診療ガイドラインを作成した。メビウス症候群の重症例の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の管理に必要な電動吸引器の比較と使用法の動画を家族が理解できるように作成し、本研究班のホームページから閲覧可能とした。

全国二次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系 MRI 画像評価では、16 例（典型例 13 例、不全例 3 例）中、典型例 9 例に脳幹形態異常を認めた。第 6・第 7 脳神経を thin slice で評価できた 14 例（典型例 11 例、不全例 3 例）全例に異常を認めた。第 7 脳神経の片側または両側の欠損/低形成は全例で、第 6 脳神経の異常は典型例 10 例で認め、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 *TUBB3* や *HOXB1* 遺伝子などを含めた 52 候補遺伝子を次世代シーケンサーにより 17 例に解析したが、病因となる変異は認めなかった。さらに全エクソーム解析を 3 例に行い、共通する遺伝子変異は認められなかったが、今後の解析対象例の蓄積により新規のメビウス症候群責任遺伝子同定が期待される。

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 |
| 二宮伸介 | 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機 構 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と先天性外転神経麻痺を特徴とするが、他の脳神経麻痺や四肢形態異常を伴うこともある。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。原因は不明で、脳幹（菱脳）の発生障害と考えられている。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岐にわたるため、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。

これまでに本研究班では、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。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り組みの報告は本研究班以外にはない。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虚血（流域梗塞）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。

本研究班は、臨床遺伝専門医、小児神経専門医、新生児専門医、放射線診断専門医（小児神経画像）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は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。18 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いる（片岡他，第 56 回日本未熟児新生児学会学術集会，2011）。さらに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) メビウス症候群の診断基準を作成する。
- 2) 正確な自然歴に基づいた診療ガイドラインを作成する。
- 3) 原因解明のためゲノム解析による責任遺伝子同定を目指す。
- 4) 患者の生体試料 15 件を目標に収集（ゲノ

ム DNA・細胞株の樹立）・保存し、将来の治療開発への基盤を整備する。

- 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. メビウス症候群の診断基準の改訂

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）症例と小児専門病院（過去 24 年間）の典型症例における中枢画像所見も含めた臨床像と医療管理の調査（平成 23・24 年度）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、用語の表現をより明確になるよう改訂した。

2. 自然歴に基づいた診療ガイドライン作成

本研究班で明らかにした正確な自然歴に基づき、鑑別診断、医療的ケアと療育のポイントをまとめて小児期診療ガイドラインとした。

3. 在宅医療管理支援のためのツール作成

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、昨年度作成した動画に続き、今年度は電動吸引器の比較と使用法の動画を作成した。

4. 中枢神経系 MRI 画像所見の検討

本研究班の全国二次調査症例のうち、MRI による中枢画像解析の協力が得られ画像が提供された 16 例（典型例 13 例、先天性外転神経麻痺を伴わない不全例 3 例）には脳幹の形態と信号異常を、2mm 以下の 3D 画像が撮像された

14例（典型例11例、不全例3例）では第6・第7脳神経の形態について検討した。

5. 責任遺伝子同定に向けた戦略

責任遺伝子同定を目指し、マイクロアレイCGH解析によるスクリーニングを本研究班のメビウス症候群診断基準を満たす典型例19例に行った。メビウス症候群類縁疾患を含む congenital cranial dysinnervation disorders で確認されている8個の責任遺伝子およびその遺伝子と機能的にクラスターあるいはネットワークを構成する代表的な44遺伝子（GenomeNetで検索）の計52候補遺伝子を HaloPlex・次世代シーケンサーで典型例17例解析した。更に全エクソーム解析に着手した。

6. 患者の生体試料の保存

研究分担者の所属機関で常法により樹立したリンパ芽球様細胞株、培養皮膚線維芽細胞株とゲノムDNAを保存した。

7. 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・福祉関係者への啓発のため、本研究班のホームページを更新した。

（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。

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22日、平成22年8月11日付け）。

C. 研究結果

1. メビウス症候群の診断基準の改訂

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、平成25年4月17日に日本小児遺伝学会理事会で承認を得た。さらに補助項目の中樞神経系画像診断の用語をより明確な表現にし、鑑別診断の周産期脳障害に説明を追加した（分担研究報告書表）。

2. 自然歴に基づいた診療ガイドライン作成

本症の症状は、先天性顔面神経麻痺・外転神経麻痺に限局した例から、新生児期より濃厚な医療を必要とする例まで幅が広い。重症例の症状は類似しており積極的な医療的ケアを行うことでQOLの改善、発達・発育の促進が得られる。重症例も徐々に医療的ケアから離脱でき、発達も緩徐ではあるが確実に伸びていく。そのためには早期診断が必要で、神経学的所見と画像検査が重要である。本症に類似した「メビウス様症候群」を呈する疾患も同様に幅が広く医療的ケアは類似している。本症は多くの専門科

による集学的医療が必要であり、児と家族を支援するため地域連携も欠かせない。

鑑別診断、ライフステージに応じた医療的ケアと療育のポイントをまとめ、小児期診療ガイドラインを作成した。

3. 在宅医療管理支援のためのツール作成

気管切開の管理について必要な電動吸引器の比較と使用法の動画を作成し、本研究班のホームページに閲覧可能とした。

4. 中枢神経系 MRI 画像所見の特徴

1) 脳幹奇形群 16 例 (典型例 13 例、不全例 3 例) 中、典型例 9 例が脳幹奇形と診断された。

このうち 2 例は中脳蓋の肥厚、中脳水道狭窄による水頭症、橋から延髄の低形成を示す共通の所見で、1 例に小脳異常を合併した。7 例は橋延髄移行部から延髄の低形成を呈し、第 6・第 7 脳神経を評価できた全例で異常が見られた。

2) 非奇形群 脳幹奇形を認めない 7 例 (典型例 4 例、不全例 3 例) は全例信号異常や小脳異常を認めず、全体または部分的に小さい脳幹を呈した例が 2 例 (典型例) あり、1mm 以下の脳神経撮像を行った 1 例で第 6・第 7 脳神経異常を認めた。5 例 (典型例 2 例、不全例 3 例) では脳幹形態は正常と判断され、1mm 以下の脳神経撮像を行った全例で第 7 脳神経異常を、2 例 (典型例) で第 6 脳神経異常を認めた。

5. 責任遺伝子同定に向けた戦略

マイクロアレイ CGH 解析によるスクリーニングでは、メビウス症候群典型例 19 例に病因となるゲノムコピー数異常は認めなかった。典型例 17 例に関してメビウス症候群類縁疾患で既知の 8 遺伝子およびクラスターを形成する 44 遺伝子、計 52 遺伝子を解析した。17 例のいずれにも有意な変異は認めず、遺伝的異質性の高い疾患の場合、amplicon-based 疾患関連遺伝子パネル解析では限界があると考えられた。

これらの結果を踏まえ、原因遺伝子検索目的

に全エクソーム解析を 3 例に行ったが、共通する遺伝子変異は認められなかった。

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、メビウス症候群患者のリンパ芽球様細胞株 7 件、培養皮膚線維芽細胞 1 件を樹立・保存し、ゲノム DNA 19 件を保存した。

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 26 年 3 月に公開した。

D. 考察

本研究班では、メビウス症候群の実態把握を目的に全国調査を行うとともに小児専門病院の典型例の中枢神経系画像所見を含めた臨床像と医療管理状況を明らかにした。これをもとに作成した診断基準に基づき明らかにした、典型例と不全例の自然歴を踏まえた診療ガイドラインを作成した。これは本症候群以外の脳幹機能障害を呈する児にも広く活用できる。

今回調査対象とした新生児科・小児科を受診する例では第 6・第 7 神経の異常とともに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、メビウス症候群の重症度分類に 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。

責任遺伝子同定に向けて、次世代シーケンサーによる候補遺伝子のターゲットシーケンスと全エクソーム解析を手掛け、今後解析対象例の蓄積により、新規のメビウス症候群責任遺伝子同定が期待される。

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た。今年度はさらに一部改訂した。

診断基準に基づき明らかとなった典型例と不全例の周産期歴・発達歴も含めた自然歴を踏まえた診療ガイドラインを作成した。

気管切開の管理について必要な電動吸引器の比較と使用法の動画を家族が理解できるように作成し、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脳神経の欠損/低形成とともに形態異常などの脳幹異常が高い頻度で認められた。

責任遺伝子同定のためのゲノム解析システムを整備し、全エクソーム解析を継続中である。

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26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

Kuroda Y, Ohashi I, Tominaga M, Saito T, Nagai JI, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. De novo duplication of 17p13.1-p13.2 in a patient with intellectual disability and obesity. Am J Med Genet A. 2014 Mar 25. [Epub ahead of print]

Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Saito T, Nagai J, Furuya N, Ueno K, Ueda H, Masuno M, Kurosawa K. Pure duplication of 19p13.3. Am J Med Genet A. 2013;161:2300-4.

升野光雄. Möbius 症候群. 別冊 日本臨床 神

経症候群（第2版）IV—その他の神経疾患を含めて— 印刷中

Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kurosawa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M. Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype. Am J Med Genet A. 2014;164(1):264-6.

Mori T, Mori K, Ito H, Goji A, Miyazaki M, Harada M, Kurosawa K, Kagami S. Age-Related Changes in a Patient With Pelizaeus-Merzbacher Disease Determined by Repeated 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy. J Child Neurol. 2013 Sep 20. [Epub ahead of print]

Ueda H, Sugiura T, Takeshita S, Ito K, Kakita H, Nagasaki R, Kurosawa K, Saitoh S. Combination of Miller-Dieker syndrome and VACTERL association causes extremely severe clinical presentation. Eur J Pediatr. 2013 Aug 11. [Epub ahead of print]

Yasuda S, Imoto K, Uchida K, Machida D, Yanagi H, Sugiura T, Kurosawa K, Masuda M. Successful endovascular treatment of a ruptured superior mesenteric artery in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. Ann Vasc Surg. 2013;27(7):975.e1-5.

Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Ogata T, Takada F, Yano M, Ando T, Hoshika T, Barnett C, Ohashi H, Kawame H, Hasegawa T, Okutani T, Nagashima T, Hasegawa S, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, Inoue S, Watanabe Y, Ogura T,

- Matsubara Y. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013;93(1): 173-80.
- Komatsu T, Duckyoung Y, Ito A, Kurosawa K, Maehata Y, Kubodera T, Ikeda M, Lee MC. Increased oxidative stress biomarkers in the saliva of Down syndrome patients. *Arch Oral Biol.* 2013;58(9):1246-50.
- Kato K, Tanaka M, Toyoda Y, Kigasawa H, Ohama Y, Nishi T, Okuzumi S, Kurosawa K, Aida N, Nagahara N, Tanaka Y. A novel fluorescence in situ hybridization assay for synovial sarcoma. *Pathol Res Pract.* 2013;209(5):309-13.
- Nagase H, Ishikawa H, Kurosawa K, Furuya N, Itani Y, Yamanaka M. Familial severe congenital diaphragmatic hernia: left herniation in one sibling and bilateral herniation in another. *Congenit Anom (Kyoto).* 2013;53(1):54-7.
- Okabe T, Aida N, Niwa T, Nozawa K, Shibasaki J, Osaka H. Early magnetic resonance detection of cortical necrosis and acute network injury associated with neonatal and infantile cerebral infarction. *Pediatr Radiol In press*
- Tomiyasu M, Aida N, Endo M, Shibasaki J, Nozawa K, Shimizu E, Tsuji H, Obata T. Neonatal brain metabolite concentrations: An in vivo magnetic resonance spectroscopy study with a clinical MR system at 3 Tesla. *PLoS One.* 2013;8(11):e82746.
- Ohba C, Osaka H, Iai M, Yamashita S, Suzuki Y, Aida N, Shimosawa N, Takamura A, Doi H, Tomita-Katsumoto A, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Eto Y, Tanaka F, Matsumoto N, Saitsu H. Diagnostic utility of whole exome sequencing in patients showing cerebellar and/or vermis atrophy in childhood. *Neurogenetics.* 2013;14(3-4):225-32.
- Kato H, Miyake F, Shimbo H, Ohya M, Sugawara H, Aida N, Anzai R, Takagi M, Okuda M, Takano K, Wada T, Iai M, Yamashita S, Osaka H. Urine screening for patients with developmental disabilities detected a patient with creatine transporter deficiency due to a novel missense mutation in SLC6A8. *Brain Dev.* 2013 Sep 14. [Epub ahead of print]
- Tachibana Y, Aida N, Niwa T, Nozawa K, Kusagiri K, Mori K, Endo K, Obata T, Inoue T. Analysis of multiple B-value diffusion-weighted imaging in pediatric acute encephalopathy. *PLoS One.* 2013;8(6):e63869.
- Wada T, Ban H, Matsufuji M, Okamoto N, Enomoto K, Kurosawa K, Aida N. Neuroradiologic features in X-linked α -thalassemia/mental retardation syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(10):2034-8.
- Mitani T, Aida N, Tomiyasu M, Wada T, Osaka H. Transient ischemic attack-like episodes without stroke-like lesions in MELAS. *Pediatr Radiol.* 2013;43(10): 1400-3.
- Kato K, Tanaka M, Toyoda Y, Kigasawa H, Ohama Y, Nishi T, Okuzumi S, Kurosawa

- K, Aida N, Nagahara N, Tanaka Y. A novel fluorescence in situ hybridization assay for synovial sarcoma. *Pathol Res Pract.* 2013; 209(5):309-13.
- Nozaki T, Nosaka S, Miyazaki O, Makidono A, Yamamoto A, Niwa T, Tsutsumi Y, Aida N, Masaki H, Saida Y. Syndromes associated with vascular tumors and malformations: a pictorial review. *Radiographics.* 2013;33(1):175-95.
- Kouga T, Iai M, Yamashita S, Aida N, Takanashi J, Osaka H. A child with three episodes of reversible splenic lesion. *Neuropediatrics.* 2013;44(4): 199-202.
- 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.* 2013;35(4):312-6.
- Tanoue K, Aida N, Matsui K. Apparent diffusion coefficient values predict outcomes of abusive head trauma. *Acta Paediatr.* 2013;102(8):805-8.
- 松井 潔, 田上幸治, 片岡 愛, 荻原 俊. 身長, 体重, 頭囲, 胸囲, 腹囲, 上・下肢長. *小児内科* 2013;45:613-615.
- 松井 潔, 田上幸治, 片岡 愛, 荻原 俊, 矢島秀起, 奥野理奈. 小児病院における二次性カルニチン欠乏の検討. *小児科臨床* 印刷中
- 松井 潔. 二分脊椎・キアリ奇形. *小児科診療* 印刷中
- Toyoshima K, Kawataki M, Ohyama M, Shibasaki J, Yamaguchi N, Hoshino R, Itani Y, Nakazawa M. Tailor-made circulatory management based on the stress-velocity relationship in preterm infants. *J Formos Med Assoc.* 2013; 112(9):510-7.
- 二宮伸介. 臨床における遺伝学的検査について. *倉敷中央病院年報* 2013; 75:1-8.
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. メビウス症候群の診断基準と小児期健康管理指針の作成. 日本人類遺伝学会第58回大会 (2013年11月21日、仙台)
- 大橋育子, 片岡 愛, 柴崎 淳, 大山牧子, 松井 潔. 次世代シーケンサーを用いたメビウス症候群原因遺伝子探索. 第58回日本未熟児新生児学会 (2013年12月1日、金沢)
- 藤井裕太, 相田典子, 野澤久美子, 野村幸一郎, 松井 潔, 升野光雄, 井上登美夫. メビウス症候群における中枢画像の特徴. 第43回日本神経放射線学会 (2014年3月22日、米子)
- 黒田友紀子, 大橋育子, 井田一美, 成戸卓也, 升野光雄, 黒澤健司. Marfan 類縁疾患に対する次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンス解析. 第36回日本小児遺伝学会学術集会 (2013年4月18日、広島)
- 大橋育子, 黒田友紀子, 古谷憲孝, 升野光雄, 黒木良和, 黒澤健司. 遺伝外来受診集団を手掛かりとしたダウン症候群発生頻度の動向. 第116回日本小児科学会学術集会 (2013年4月19日、広島)
- 富永牧子, 黒田友紀子, 松井 潔, 古谷憲孝, 升野光雄, 黒澤健司. 新しいゲノム病13q12欠失症候群の1例. 第116回日本小児科学会学術集会 (2013年4月21日、広島)

黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬仁、小坂 仁、松井 潔、黒澤健司。先天奇形症候群での次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析。第 116 回日本小児科学会学術集会（2013 年 4 月 19 日、広島）

黒田友紀子、大橋育子、高野亨子、和田敬二、松井 潔、小坂 仁、黒澤健司。次世代シーケンサーを用いた小児神経疾患のターゲットシーケンス解析のワークフロー。第 55 回日本小児神経学会学術集会（2013 年 5 月 31 日、大分）

峠 和美、山内泰子、大西敬子、升野光雄、黒木良和。出生後のダウン症候群の診断告知の時に、医療者が親へ伝える情報。第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（2013 年 6 月 21 日、川崎）

大西敬子、山内泰子、峠 和美、黒木良和、升野光雄。FileMaker Pro 11 を用いた遺伝カウンセリング記録作成ツールの作成。第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（2013 年 6 月 22 日、川崎）

黒田友紀子、大橋育子、松浦久美、西川智子、黒澤健司。次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析における遺伝カウンセリング。第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（2013 年 6 月 22 日、川崎）

大橋育子、黒田友紀子、井田一美、成戸卓也、永井淳一、水野誠司、升野光雄、黒澤健司。マイクロアレイ染色体検査における「臨床的意義不明」の結果報告と問題点。第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（2013 年 6 月 22 日、川崎）

Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Targeted next-generation sequencing for

the molecular genetic diagnostics of mandibulofacial dysostosis. 63rd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, 2013.10.23, Boston

成戸卓也、黒田友紀子、大橋育子、黒澤健司。ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた小児疾患ターゲットシーケンスの臨床応用。日本人類遺伝学会第 58 回大会（2013 年 11 月 22 日、仙台）

大橋育子、黒田友紀子、成戸卓也、真鍋理一郎、吉武和敏、池尾一穂、黒澤健司。エクソーム解析により新規疾患関連遺伝子変異を同定した多発奇形・発達遅滞同胞例。日本人類遺伝学会第 58 回大会（2013 年 11 月 21 日、仙台）

黒田友紀子、大橋育子、成戸卓也、高野亨子、和田敬仁、黒澤健司。Ciliopathy (Joubert 類縁疾患) パネルを用いた網羅的遺伝子解析。日本人類遺伝学会第 58 回大会（2013 年 11 月 23 日、仙台）

河内佳子、高原里枝、清水雅代、二宮伸介。当院における ART 妊娠後と自然妊娠後の初期流産絨毛の染色体分析。日本人類遺伝学会第 58 回大会（2013 年 11 月 21 日、仙台）

松井 潔。こどもの虐待：地域の一員としての役割を考える。第 28 回保団連医療研究集会（2013 年 10 月 12 日、横浜）

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。

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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

メビウス症候群の診断基準改訂

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、平成 23 年度の全国二次調査（過去 5 年間）症例と小児専門病院（過去 24 年間）の典型症例における中枢画像所見も含めた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。平成 24 年度は、さらに周産期歴と発達歴の全国二次調査と文献的考察を加えて診断基準に鑑別診断のポイントと鑑別疾患を追記改訂し、日本小児遺伝学会へ承認申請した。平成 25 年度は、日本小児遺伝学会の承認を得て、さらに補助項目の中枢神経系画像診断の用語をより明確な表現にし、鑑別診断の周産期脳障害の説明を追記した。

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）
藤井裕太（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

本研究班で作成したメビウス症候群の診断基準を改訂する。

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）症例と小児専門病院（過去 24 年間）の典型症例における中枢画像所見も含めた臨床像と医療管理の調査（平成 23・24 年度）をもとに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、さらに用語の表現をより明確になるよう改訂した。

（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

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、平成 25 年 4 月 17 日に日本小児遺伝学会理事会で承認を得た。さらに補助項目の中樞神経系画像診断の用語をより明確な表現にし、鑑別診断の周産期脳障害の説明を追記した（表）。

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た。診断のポイント、

補助項目、鑑別診断についても記載し、日本小児遺伝学会の承認を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuroda Y, Ohashi I, Tominaga M, Saito T, Nagai JI, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. De novo duplication of 17p13.1-p13.2 in a patient with intellectual disability and obesity. Am J Med Genet A. 2014 Mar 25. [Epub ahead of print]

Ishikawa A, Enomoto K, Tominaga M, Saito T, Nagai J, Furuya N, Ueno K, Ueda H, Masuno M, Kurosawa K. Pure duplication of 19p13.3. Am J Med Genet A. 2013;161:2300-4.

升野光雄. Möbius 症候群. 別冊 日本臨床 神経症候群（第 2 版）IV—その他の神経疾患を含めて— 印刷中

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. メビウス症候群の診断基準と小児期健康管理指針の作成. 日本人類遺伝学会第 58 回大会(2013 年 11 月 21 日、仙台)

藤井裕太、相田典子、野澤久美子、野村幸一郎、松井潔、升野光雄、井上登美夫. メビウス症候群における中枢画像の特徴. 第 43 回日本神経放射線学会(2014 年 3 月 22 日、米子)

黒田友紀子、大橋育子、井田一美、成戸卓也、升野光雄、黒澤健司. Marfan 類縁疾患に対する次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンス解析. 第 36 回日本小児遺伝学会学術集会(2013 年 4 月 18 日、広島)

大橋育子、黒田友紀子、古谷憲孝、升野光雄、黒木良和、黒澤健司. 遺伝外来受診集団を手掛かりとしたダウン症候群発生頻度の動向. 第 116 回日本小児科学会学術集会 (2013 年 4 月 19 日、広島)

富永牧子、黒田友紀子、松井 潔、古谷憲孝、升野光雄、黒澤健司. 新しいゲノム病 13q12 欠失症候群の 1 例. 第 116 回日本小児科学会学術集会 (2013 年 4 月 21 日、広島)

峠 和美、山内泰子、大西敬子、升野光雄、黒木良和. 出生後のダウン症候群の診断告知の時に、医療者が親へ伝える情報. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (2013 年 6 月 21 日、川崎)

大西敬子、山内泰子、峠和美、黒木良和、升野光雄. FileMaker Pro 11 を用いた遺伝カウンセリング記録作成ツールの作成. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (2013 年 6 月 22 日、川崎)

大橋育子、黒田友紀子、井田一美、成戸卓也、永井淳一、水野誠司、升野光雄、黒澤健司. マイクロアレイ染色体検査における「臨床的

意義不明」の結果報告と問題点. 第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (2013 年 6 月 22 日、川崎)

Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Masuno M, Kurosawa K. Targeted next-generation sequencing for the molecular genetic diagnostics of mandibulofacial dysostosis. 63rd Annual Meeting, The American Society of Human Genetics, 2013.10.23, Boston

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（平成 25 年度 改訂版）

【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、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（脳幹の低形成/萎縮を含む形態異常、脳幹石灰化、小脳低形成、第6・第7脳神経の欠損または低形成）。

《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（メビウス症候群でも合併する可能性はあり、新生児期早期のMRIによる鑑別診断が必要）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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

メビウス症候群の診療ガイドライン作成

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

メビウス症候群の全国二次調査結果および自験例に基づき小児期診療ガイドラインを作成した。本症の症状は、先天性顔面神経麻痺・外転神経麻痺に局限した例から、新生児期より濃厚な医療を必要とする例まで幅が広い。重症例の症状は類似しており積極的な医療的ケアを行うことでQOLの改善、発達・発育の促進が得られる。重症例も徐々に医療的ケアから離脱でき、発達も緩徐ではあるが確実に伸びていく。そのためには早期診断が必要で、神経学的所見と画像検査が重要と考える。本症に類似した「メビウス様症候群」を呈する疾患も同様に幅が広く医療的ケアは類似している。本症は多くの専門科による集学的医療が必要であり、児と家族を支援するため地域連携も欠かせない。この診療ガイドラインが基礎となり本症の医療・療育に関するさらなる研究が進展することを望む。

共同研究者

田上幸治（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）

山本敦子（土浦協同病院 小児科）

大山牧子（神奈川県立こども医療センター
新生児科）

相田典子（同 放射線科）

黒澤健司（同 遺伝科）

二宮伸介（倉敷中央病院 遺伝診療部）

升野光雄（川崎医療福祉大学 医療福祉学科）

あり他の脳幹機能障害の症状を合併すること
も多い。したがって、生後間もなく呼吸障害を
生じる重症例から、顔面神経麻痺と外転神経麻
痺に局限される例までであることを理解してお
くことが重要である。神経学的には顔面神経麻
痺、外転神経麻痺に加え、動眼神経麻痺、嚥下
障害、中枢性呼吸障害（無呼吸、多呼吸、高炭
酸ガス血症、吃逆）、瞬目反射消失、開口障害
（顎関節拘縮）、咽頭反射消失、舌低形成、舌
線維束性攣縮、筋緊張低下、関節拘縮、筋量低
下等の所見を認める。ワニの目現象（食事中的
涙腺分泌増加）を認めることもある。腱反射亢
進や錐体路徴候を認めることは稀である。

合併奇形にポーランド奇形（大胸筋欠損と同
側手の奇形）、内反足、裂足、合指症、小顎症、
喉頭軟化症、気管軟化症がある。小奇形には内
眼角贅皮、両眼開離、高口蓋等がある。

A. 研究目的

メビウス症候群は顔面神経麻痺、外転神経麻
痺を先天性に有する疾患である。妊娠第1期の
発達過程にある脳幹の虚血が原因と考えられ
ている。ほとんどは孤発例である。症状に幅が

医療的ケアの積極的な導入、全身管理、外来フォローアップ、専門科へのコンサルテーションといった総合的・包括的な健康管理を必要とする疾患であり、きめ細かな健康管理、患児・家族支援を行う。

本研究ではメビウス症候群の診療ガイドラインについてまとめる。

B. 研究方法

自験例およびメビウス症候群の全国二次調査結果をもとに本症候群の診療ガイドラインを作成した。重症例の場合 NICU に入院することも多く、早期診断が重要となる。NICU での治療、各種検査、在宅に向けての準備を平行して進めていくことが必要となる。

(倫理面への配慮)

本研究は「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)を得て実施した疫学研究の一部であり、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。

C. 研究結果

メビウス症候群に伴う障害・合併奇形・合併症

1. 呼吸障害

中枢性呼吸障害や喉頭軟化症などが原因である。重症例は出生時に呼吸障害を呈するため仮死・低アプガースコアになりやすく、気管挿管・人工呼吸管理が必要なため NICU 管理となる。呼吸障害には喘鳴、無呼吸、多呼吸、吃逆などがある。多呼吸にもかかわらず高炭酸ガス血症を呈する例、高炭酸ガス血症にもかかわらず呼吸努力が少ない例があり呼吸中枢の異常を示唆する。

2. 哺乳障害・嚥下障害

嚥下第 1 相(舌低形成)、嚥下第 2 相(咽頭機能)の障害、呼吸障害の影響による哺乳障害をきたす。開口障害のため食形態の工夫が必要である。咽頭反射が消失している例では窒息のリスクがある。

3. 発達の遅れ

低緊張のため運動発達は遅れることが多い。社会面や言語面の遅れも伴い全般的な遅れ(GDD: global developmental delay)を生じることがある。リハビリテーションや療育により発達は促進されるが、知的障害や自閉症スペクトラムの例もある。頭部 MRI では脳室拡大や白質容量低下を認めることがあり、発達障害の原因を脳幹障害に求めるか、あるいは大脳病変の影響なのかは不明である。発達の遅れが強い場合も、緩徐に発達していくので児に適した療育環境を工夫する。言語の遅れは浸出性中耳炎や混合性難聴の影響も考慮し、耳鼻科へのコンサルテーションが必要となる。時にてんかんを合併する。

4. 成長障害

低身長や低体重となることがある。身長に比して体重増加が悪いときは栄養方法を検討する。低身長に対しては内分泌科へのコンサルテーションも考慮する。頭囲は一般に正常である。

5. 専門科へのコンサルテーション

メビウス症候群はさまざまな奇形や合併症を呈するため、専門科へのコンサルテーションを早期から行う(表 1)。早期診断に向けて遺伝科、小児神経科、小児放射線科にコンサルテーションする。

早期診断と医療的ケアの積極的導入

メビウス症候群は新生児期・乳児期に医療的ケアを必要とすることが多い。積極的な医療的ケアの導入により、早期退院、発達・発育の促進、再入院の予防等の効果が期待できる。この

ためメビウス症候群は早期診断が大切となる。有名な疾患ではあるが、希少疾患であること、神経学的所見や小奇形の評価に基づくため診断が難しい。

新生児期に顔面神経麻痺をきたす疾患には、メビウス症候群以外に、遺伝性先天性顔面神経麻痺、脳幹障害型脳性麻痺、先天型筋強直性ジストロフィー、Leigh 脳症、先天性ミオパチー、橋小脳低形成、pontine tegmental cap dysplasia (PTCD)、cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) syndrome (Pena-Shokeir 症候群 II 型)、他の先天代謝異常症等がある。鑑別で最も難しい疾患は脳幹障害型脳性麻痺 (bulbar type cerebral palsy)、PTCD と brainstem dysgenesis (Roig) といった「メビウス様症候群」である (表 2)。外転神経麻痺の有無が鑑別のポイントとなるが、新生児期は追視ができないため外転神経麻痺の評価が困難である。頭部 CT の脳幹背側の対称性点状石灰化、MRI での橋・延髄の低形成、CISS 法による顔面神経および外転神経の画像上の欠損/低形成は補助診断として有用である。

メビウス症候群に主に行われる医療的ケアは、経鼻経管栄養・胃瘻、吸引器、在宅酸素療法、気管切開、在宅人工呼吸器である。喉頭気管分離を必要とすることは少ない。非侵襲的在宅人工呼吸器を使用することも少ない。ライフステージに応じた医療的ケアと療育をまとめた (表 3・4)。

医療的ケアは幼児期・学童期以降に離脱が可能なことも多い (図 1)。

D. 考察

メビウス症候群は症状の幅が広い。重症例は濃厚な医療的ケアが必要であり、積極的な新生児期・乳児期の健康管理により徐々に医療的ケアから離脱できる。このためには早期診断、他

疾患の否定が鍵となる。メビウス様症候群 (脳幹障害型脳性麻痺、PTCD、brainstem dysgenesis) の臨床症状も同様に幅が広く、医療的ケアや療育に関しては類似している。従って、今回検討した診療ガイドラインは、メビウス症候群以外の脳幹機能障害を呈する児にも広く活用できる。

E. 結論

メビウス症候群の診療ガイドラインを作成した。本指針によりメビウス症候群を含む脳幹機能障害を有する児の医療・療育に関する研究がさらに進展することが特に望まれる。特に新生児期・乳児期の支援が重要で、診断や検査と平行して治療・療育を行っていくとよい。医療的ケアは選択的・予防的に導入する。このことにより学童期に「健康な障害児」を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tanoue K, Aida N, Matsui K. Apparent diffusion coefficient values predict outcomes of abusive head trauma. *Acta Paediatr* 2013;102: 805-808.

松井 潔, 田上幸治, 片岡 愛, 荻原 俊. 身長, 体重, 頭囲, 胸囲, 腹囲, 上・下肢長. *小児内科* 2013;45:613-615.

松井 潔, 田上幸治, 片岡 愛, 荻原 俊, 矢島秀起, 奥野理奈. 小児病院における二次性カルニチン欠乏の検討. *小児科臨床* 印刷中

松井 潔. 二分脊椎・キアリ奇形. *小児科診療* 印刷中

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. メビウス症候群の診断基準と小児期健康管理指針の作成. 日本人類遺伝学会第58回大会 (2013年11月21日、仙台)

藤井裕太、相田典子、野澤久美子、野村幸一郎、松井 潔、升野光雄、井上登美夫: メビウス症候群における中枢画像の特徴. 第43回日本神経放射線学会(2014年3月22日、米子)

大橋育子、片岡 愛、柴崎 淳、大山牧子、松井 潔. 次世代シーケンサーを用いたメビウス症候群原因遺伝子探索. 第58回日本未熟児新生児学会 (2013年12月1日、金沢)

黒田友紀子、大橋育子、高野享子、和田敬仁、小坂 仁、松井 潔、黒澤健司. 先天奇形症候群での次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析. 第116回日本小児科学会学術集会 (2013年4月19日、広島)

黒田友紀子、大橋育子、高野享子、和田敬二、松井 潔、小坂 仁、黒澤健司. 次世代シーケンサーを用いた小児神経疾患のターゲットシーケンス解析のワークフロー. 第55回日本小児神経学会学術集会 (2013年5月31日、大分)

松井 潔. こどもの虐待: 地域の一員としての役割を考える. 第28回保団連医療研究集会 (2013年10月12日、横浜)

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。