

201415038A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

# 中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・ 重症度分類の作成に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 光 広

平成27(2015)年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究		
加藤光広	-----	3
資料1	疫学調査と遺伝子解析の研究計画説明書	
資料2	研究参加の同意書・同意撤回書	
資料3	倫理審査判定結果通知書	
資料4	第1回班会議および滑脳症親の会との合同シンポジウムプログラム	
資料5	第1回班会議議事録	
資料6	合同シンポジウム写真	
資料7	第2回班会議プログラム・議事録	
資料8	第3回班会議プログラム・議事録	
資料9	第4回班会議プログラム・議事録	
資料10	文献調査項目	
資料11	調査文献リスト	
資料12	文献調査まとめ（神経）	
資料13	文献調査まとめ（内分泌）	
資料14	中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類	
資料15	日本小児神経学会ホームページ掲載案内	

### II. 分担研究報告

1. 中隔視神経異形成症の眼科的所見に関する研究		
佐藤 美保	-----	47
2. 中隔視神経異形成症の内分泌学的所見に関する研究		
田島 敏広	-----	49
3. 中隔視神経異形成症の調査計画における疫学的留意点		
川村 孝	-----	50

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	53
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	57
-----------------	-------	----

# I. 総括研究報告

平成26年度厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))  
総括研究報告書

中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究

研究代表者 加藤 光広 山形大学医学部附属病院 小児科講師(病院教授)

研究要旨

中隔視神経異形成症 Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。統一された診断基準はなく、難治性疾患である一方、重症度に差がみられ、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していない。文献調査を主とするケースシリーズによる予備調査を行ない、小児眼科、小児神経、小児内分泌の専門家により SOD の診断基準と重症度分類を作成した。文献は会議録が多く、不明項目が多いため、今後疫学調査によって診断基準と重症度分類の妥当性を検証する必要がある。

研究分担者

佐藤美保・浜松医科大学・准教授(病院教授)  
田島敏広・北海道大学大学院医学研究科・講師  
川村 孝・京都大学環境安全保健機構 健康科学センター・教授

A. 研究目的

中隔視神経異形成症 Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。英国の調査では年間発生率は 1/1 万出生以下と推測されるまれな疾患である。脳と眼と下垂体の3症状をきたす典型例は30%のみで、国内・海外ともに統一された診断基準はなく、視覚障害、てんかん発作や脳性麻痺など難治性疾患である一方、知能障害は正常から重度まで重症度に差がみられ、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していない。近年 HESX1 などの遺伝子変異が報告され、我々も SOX2 変異による SOD 症例を報告したが、多くは原因不明で、若年出産、薬物中毒との関連も推測されており、疫学調査が必要である。下垂体症状については治療可能であり、早期診断による発達、発育と生命予後改善が期待されることから、実態調査が急務である。本研究では患者の実数調査と重症度分類を含む診断基

準の作成を行なう。

B. 研究方法

当初の計画では、国内の全病院から層化無作為抽出によって選定された小児科(約1000施設)と日本眼科学会専門医制度研修施設(1151病院)に疫学調査を行う予定であったが、予算の関係上、実施困難になり、計画を変更し、今年度は文献調査を主とするケースシリーズによる予備調査を行ない、次年度以降に層化無作為抽出による疫学調査につなげられるようにした。

文献調査

使用データベースシステム：医中誌

検索用語：septo-optic dysplasia or septo-optic dysplasia or 中隔視神経形成異常症 or 中隔視神経異形成 or de Morsier

検索対象年月日：2014年8月2日までの報告例。絞り込み条件：なし

EndNote™で文献整理後に、excel™ファイルにデータを移行し、文献資料(pdf)はDropbox™のファイル共有機能を用いて研究分担者と研究協力者のみがアクセスできるようにした。

疫学調査用の調査項目選定は、国内における報告数と病像(中枢神経症状の内容と程度・頭部MRI所見、眼病変および視覚障害の

程度、下垂体症状およびそれぞれの発症時期、出産年齢、薬物使用の有無などを予定し、当初、研究協力者が参加して Delphi 法により合意形成する予定であったが、Web 上のテレビ会議システムを用いることで、研究協力者をまじえた検討が可能になり、研究分担者と研究協力者が協議の上、各科共通する基本事項の他に、神経徴候、神経画像所見、内分泌徴候、眼症状について複数の項目を設定し、眼・内分泌・神経以外の症状については、自由記載として中隔視神経異形成症の辺縁群も広く拾えるようにした(資料 10)。調査項目の入力は、班員に担当文献を割り振り、FileMaker Pro™ を用いた調査項目の入力フォーマットを作成し、Web 上のサーバー(Fmhost.jp) と契約して各班員が自施設から担当項目を直接同時に入力できるようにした。

ケースシリーズで得られた知見をもとに診断基準と重症度分類を作成し、日本小児眼科学会、日本小児神経学会、日本小児内分泌学会に認可申請を行う。

患者会と連携し公開シンポジウムを開催し、疾患の理解を得るとともに、ホームページ作成を通して、患者とのコミュニケーションを広げる。(資料 4~6)

#### 【研究体制】

研究協力者：

林 思音・山形大学医学部・助教  
根岸貴志・順天堂大学医学部・助教  
仁科幸子・国立成育医療研究センター・医員  
白石秀明・北海道大学大学院医学研究科・助教  
久保田雅也・国立成育医療研究センター・医長  
遠山 潤・国立病院機構西新潟中央病院・部長  
川脇 壽・大阪市立総合医療センター小児医療センター・部長  
温井めぐみ・大阪市立総合医療センター小児医療センター・シニアレジデント  
伊達木澄人・長崎大学病院・助教  
塩濱 直・千葉大学大学院医学研究院・助教  
沼倉周彦・山形大学医学部・助教  
中村和幸・山形大学医学部・病院助教  
小泉二郎・NPO 法人 希少難病患者支援事務局 SORD・代表理事

連携学会担当者：

日本小児神経学会研究支援委員会  
吉良龍太郎委員(福岡市立こども病院・感染症センター)

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に則り、平成26年10月20日(受付番号278)に、山形大学医学部倫理審査委員会において倫理審査を受け、承認を受けた。(資料1~3)

具体的には、本研究の対象となる中隔視神経異形成症の患者またはその保護者に本研究の目的を説明し、同意の上、患者情報および生体資(試)料を収集する。この研究の成果は学会・論文などを通じて公表されることがあるが、個人のプライバシーは厳守されること、また同意した後でも患者・保護者の希望があればいつでも同意を解除することができることを説明する。

#### C. 研究結果

文献調査検索結果：該当件数 160 件(資料 11)

160 件を①総説や基礎実験で症例なし、②筆頭演者が次の③④⑤のいずれかの報告と重複し、演題名が類似する会議録、③症例報告の会議録、④症例報告の論文、⑤原著に分類した。①33 件、②18 件を除き、③70 件、④31 件、⑤8 件の合計 109 件を調査対象とした。

共通事項と神経徴候、神経画像所見についてのまとめを資料 12 に示す。109 件のうち、会議録同士で重複、他疾患、外国症例等があり、最終的に 93 文献の 135 症例を解析した。症例の分布は、東北地方に少なく、中国・九州地方に多い傾向があった。診療科は小児科からの報告が多いが、眼科、内科、放射線科など多岐にわたっていた。性差は認められなかった。何らかの家族歴を 11 家系に認めたが、中隔視神経異形成症の家族内発症はなく、全例孤発例であった。患者出産時の母の年齢は、記載のある 24 家系については、平均 25.9 歳(14-41 歳)であった。22 例に口唇裂/口蓋裂、小陰茎などの併発奇形を認めた。神経徴候の記載は 57 例で、平均 3 歳 4 か月に発症していた。神経徴候の初発症状は、視覚症状が 35 例ともっとも多く、発達遅滞と痙攣発作がそれぞれ 13 例であった。発達/知能の記載がある 52 例中、正常は 19 例、境界・軽度は 10 例、中等度以上が 23 例であった。運動機能は 21

例が正常で常時臥床は 6 例のみであったが、不明が 93 例と多かった。てんかん発作は 24 例で認められ、てんかん発作が認められない症例は 41 例であった。画像所見では、透明中隔欠損を 65 例に、脳梁欠損を 19 例に認めたが、透明中隔に異常のない症例が 16 例あり、うち 12 例は脳梁を含む脳正中構造にも異常を認めなかった。大脳皮質形成異常の併発例は 23 例で、裂脳症／孔脳症、多小脳回の併発が 15 例に認められ、非併発例は 31 例であった。

以上の結果を基に、班員間で検討し、診断基準と重症度分類を作成した(資料 14)。2015 年 2 月 18 日付けで日本小児神経学会ホームページの会員限定サイトに診断基準と重症度分類が掲載された(資料 15)。日本小児内分泌学会においては、評議員に対しパブリックコメントを求め、原案で承認予定になっている。日本小児眼科学会および日本眼科学会には、2 月 2 日に承認申請を行った。

患者、家族、患者会や一般市民への情報提供として、当班の研究内容(佐藤美保：小児の眼科診察、加藤光広：脳形成異常の最新医学知識、遠山 潤：脳形成異常とてんかん)を、中隔視神経異形成症を含む脳形成障害の患者団体である滑脳症親の会の定例会との合同シンポジウム(浜松)において報告し、患者相談会(集団と個別)を行った(資料 4 と 6)。

#### D. 考察

今年度は文献調査を主とするケースシリーズによる予備調査を行い、中隔視神経異形成症として国内の報告は 135 例が確認された。症例分布には地域差が認められたが、必ずしも症例報告がなされるわけではなく、正確な評価のためには層化無作為抽出による疫学調査を行う必要がある。

性差は認められず、全例孤発例であり、遺伝性は低く、遺伝の場合の遺伝形式としては常染色体優性遺伝の *de novo* 変異と考えられる。母の若年出産が発症要因として報告されているが、今回の調査では対照群の設定が困難であり明らかではなかった。

神経徴候の初発症状は視覚症状がもっとも多く、眼科との連携が重要である。知能は正常から最重度知的障害まで幅が広いが、境界もしくは軽度知的障害の症例が比較的少なく、正常もしくは中等度以上の知的障害に二極化

している傾向が認められた。運動機能も正常から常時臥床まで幅広く、眼以外の神経症状を伴わない 1 歳以上の症例が 8 例報告されており、診断基準の作成に際して、必ずしも神経症状を伴う必要はないと考えられた。神経の重症度は正常から重症心身障害まで幅広く、眼症状以外の神経症状は非特異的なものが多く、知能障害や運動障害、てんかん発作などの神経症状は重症度の判定には使用可能であっても、診断基準とすることは困難である。その一方、画像所見は透明中隔欠損が比較的特異的な所見で専門家以外にもわかりやすいため、「透明中隔欠損を認める」ことを神経学的な診断基準の項目とした。

画像所見では、透明中隔など脳正中構造異常を認めない症例が 12 例報告されており、病名との不一致が認められた。その多くは眼症状と内分泌症状の二徴候から診断されている。透明中隔欠損を認めない場合でも、原因や病態が明らかにされていない現状では、三徴候のうち二徴候を診断基準とするのもやむを得ないと考えられた。

#### E. 結論

文献調査を主とするケースシリーズによる予備調査を行い、中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類を作成した。文献は会議録が多く、不明項目が多いため、今後疫学調査によって診断基準と重症度分類の妥当性を検証する必要がある。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究成果発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K: Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* doi:10.1111/cge.12492.
- 2) Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saitsu H: *AKT3* and *PIK3R2* mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH. *Clin*

- Genet* 85:396-8,2014.
- 3) Leventer RJ, Jansen FE, Mandelstam SA, Ho A, Mohamed I, Sarnat HB, Kato M, Fukasawa T, Saitsu H, Matsumoto N, Itoh M, Kalnins RM, Chow CW, Harvey AS, Jackson GD, Crino PB, Berkovic SF, Scheffer IE: Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia* 55:e22-6,2014.
  - 4) 加藤光広: 外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症. 神経症候群 (第 2 版) (IV) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:111-4,2014.
  - 5) 加藤光広: Miller-Dieker 症候群. 神経症候群 (第 2 版) (IV) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:108-10,2014.
  - 6) 加藤光広: 古典型滑脳症 (無脳回・厚脳回・皮質下帯状異所性灰白質). 神経症候群 (第 2 版) (IV) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:104-7,2014.
  - 7) 加藤光広: 滑脳症. 神経症候群 (第 2 版) (VI) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:149-52,2014.
  - 8) 加藤光広: Aicardi 症候群. 神経症候群 (第 2 版) (VI) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:145-8,2014.
2. 学会発表
- 1) Kato M: Interneuronopathies and genetics of the epileptic encephalopathies. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress: Singapore, August 7-10, 2014 (invited lecture)
  - 2) Nobuhiko Okamoto, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Mitsuhiro Kato, Shinji Saitoh, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki: Next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. European Society of Human Genetics 2014: Milan, Italy May 31 - June 3, 2014
  - 3) Naoko Ishihara, Setsuri Yokoi, Hiroyuki Yamamoto, Jun Natsume, Makiko Tsutsumi, Tamae Ohye, Mitsuhiro Kato, Shinji Saito, Hiroki Kurahashi: Two cases of lissencephaly with marked hydrocephalus caused by *TUBA1A* mutation. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego, CA October 18-22, 2014
  - 4) Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki, Shinji Saitoh: Truncating mutation of *NFLA* causes a brain malformation and urinary tract defect. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego, CA October 18-22, 2014
  - 5) 加藤光広: 脳形成異常の分子病態と臨床. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 教育講演: 浜松 2014 年 5 月 29-31 日 (招待講演)
  - 6) 加藤光広: 次世代シーケンス技術を用いた小児神経稀少難病研究の現状と今後. 第 117 回日本小児科学会学術集会: 名古屋 2014 年 4 月 11-13 日 (招待講演)
  - 7) 加藤光広: てんかんと皮質形成異常の診療に必要な最近の遺伝知識. 第 55 回日本小児神経学会近畿地方会 教育講演: 大阪 2014 年 3 月 1 日 (招待講演)
  - 8) 加藤光広: 希少難病の原因遺伝子探索と臨床へのフィードバック—てんかん性脳症を中心に—. 東京医科歯科大学小児科マンデーセミナー: 東京 2014 年 9 月 29 日 (招待講演)
  - 9) 露崎悠、佐藤睦美、渡辺肇子、安西理恵、市川和志、井合瑞江、山下純正、後藤知英、黒澤健司、中村和幸、加藤光広、才津浩智、松本直通: *PIK3R2* 遺伝子変異を認めた Megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus (MPPH) 症候群の軽症例. 日本人類遺伝学会第 59 回大会・日本遺伝子診療学会第 21 回大会合同大会: 東京 2014 年 11 月 20-22 日
  - 10) 原田敦子、宮冬樹、金村米博、山中巧、吉川大和、宇都宮英綱、埜中正博、岡本伸彦、角田達彦、加藤光広、齋藤伸治、小崎健次郎、山崎麻美: 難治性シヤント機能不全を呈した Dandy-Walker malformation における *PLG* 遺伝子変異. 日本人類遺伝学会第 59 回大会・日本遺伝子診療学会第 21 回大会合同大会: 東京 2014 年 11 月 20-22 日
  - 11) 宮冬樹、加藤光広、塩濱直、岡本伸彦、齋藤伸治、山崎麻美、阿部哲雄、森園隆、Keith A. Boroevich、秋山真太郎、久保充明、小崎健次郎、金村米博、角田達彦: 複合ターゲットエンリッチメント法による exome 解析と疾患原因変異の同定. 日本人類遺伝学会第 59 回大会・日本遺伝子診療学会第 21 回大会合同大会: 東京 2014 年 11 月 20-22 日

- 12) 岡本奈那、岡本伸彦、宮冬樹、角田達彦、加藤光広、齋藤伸治、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎：神経疾患を標的にした次世代シーケンサー解析で診断した Baraitser-Winter 症候群の 1 例. 第 31 回日本障害者歯科学会総会：仙台 2014 年 11 月 14-16 日
- 13) 加納優治、刈屋桂、栗林良多、坪井弥生、渡部功之、鈴木宏、今高城治、石井徹、加藤光広、有阪治：単純脳回型小頭症の姉弟例. 第 117 回日本小児科学会学術集会：名古屋 2014 年 4 月 11-13 日
- 14) 原田敦子、山中巧、加藤光広、宇都宮英綱、山崎麻美：突然死を来した巨脳症の一例. 第 55 回日本小児神経学会近畿地方会：大阪 2014 年 3 月 1 日

#### 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

中隔視神経異形成症の小児慢性特定疾患のための診断の手引きと診断概要作成および指定難病の検討資料提出に協力した。

## 資料 1

### 「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成」に関する研究 — 疫学調査と遺伝子解析の研究計画説明書 —

中隔視神経異形成症 Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損(脳)と視神経低形成(眼)に、下垂体機能低下症(下垂体)を伴う先天異常です。英国の調査では年間発生率は1/1万出生以下と推測されるまれな疾患です。脳と眼と下垂体の3症状をきたす典型例は30%のみで、国内・海外ともに統一された診断基準はなく、視覚障害、てんかん発作や脳性麻痺など難治性疾患である一方、知能障害は正常から重度まで重症度に差がみられ、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していません。近年 *HESX1* などの遺伝子変異が報告され、私たちも *SOX2* 変異による SOD 症例を報告しましたが、多くは原因不明で、若年出産、薬物中毒との関連も推測されており、疫学調査が必要です。下垂体症状については治療可能であり、早期診断による発達、発育と生命予後改善が期待されます。本研究では患者数や原因を調べる疫学調査と重症度分類を含む診断基準の作成を行ないます。

研究計画は以下の通りです。

対象疾患：中隔視神経異形成症および類縁疾患

疫学調査の方法：主治医に病歴や診察・検査所見を疫学調査票に記入していただくとともに、頭部 MRI や CT などの画像データを研究責任者に送っていただきます。必要があれば脳波など他の検査データをご提供いただきます。

遺伝子解析の方法：患者さんおよびご両親の血液もしくは唾液から DNA を取り出します。まず中隔視神経異形成症と原因遺伝子の関係が明らかになっている遺伝子(*HESX1*, *SOX2* など)を調べます。既に知られている遺伝子に変異が見つからない場合は、新たな原因遺伝子を探しだす研究を続けます。遺伝子変異は誰にでも存在するため、遺伝子変異が見つかって必ずしも病気の原因とは言えません。病気の原因として確定している変異以外では、患者さんにご両親の結果を比較することで、見つかった変異が病気の原因かどうかの判定を行いやすくなりますので、ご両親の採血もお願いします。

具体的な遺伝子解析の方法には、目的とする遺伝子を試験管内で増やすポリメラーゼ連鎖反応(PCR)や、変異の有無を簡便にスクリーニングする高感度融解曲線分析(HRM)法、遺伝子を含むゲノムの配列や構造異常をおおまかに調べる全ゲノムアレイ解析、遺伝子またはゲノムの遺伝情報を一文字ずつ読み解く自動 DNA 塩基配列決定(シーケンス。サンガー法もしくは次世代シーケンサーによる多数の目的遺伝子解析、全エクソーム解析、全ゲノム解析)が用いられます。遺伝子の解析手法は急速に進歩しており、今後開発される先端技術を解析に用いたいと考えています。

解析期間：研究の承認から5年間を予定しています。期間内に原因解明がなされない場合は、せっかくご提供いただいた貴重な検体(試料)と臨床情報(資料)がむだにならないよう、両者を保存し解析を継続します。

解析施設：研究責任者の施設で行われます。疫学調査の内容は共同研究者で共有されます。必要に応じ、共同研究施設に遺伝子解析を目的として、研究責任者の施設において連結可能匿名化を行い、DNA が送られます。

共同研究者・研究施設・職名

疫学調査

佐藤美保 浜松医科大学眼科・准教授  
田島敏広 北海道大学小児科・講師  
川村 孝 京都大学環境安全保健機構・教授  
仁科幸子 国立成育医療研究センター・医員  
林 思恩 山形大学医学部・助教

根岸貴志 順天堂大学・助教  
白石秀明 北海道大学医学部・助教  
遠山 潤 国立病院機構西新潟中央病院・部長  
久保田雅也 国立成育医療研究センター・医長  
川脇 壽 大阪市立総合医療センター小児医療センター・部長  
温井めぐみ 同上・シニアレジデント  
伊達木澄人 長崎大学病院・助教

遺伝子解析

沼倉周彦 山形大学医学部小児科・助教  
田島敏広 北海道大学小児科・講師  
伊達木澄人 長崎大学病院小児科・助教  
松本直通 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学・教授

共同研究者・施設は追加される可能性があります。その場合は、改めて倫理委員会の承認を受けます。

研究参加による利益と不利益・危険性および医学上の貢献の予測：個人情報漏洩に対しては、匿名化を行い試料と情報の管理を行います。遺伝子解析のための採血に際して、疼痛・出血の可能性がります。解析費用は、研究費で負担し、負担はありません。原因が解明されれば診断が確定し、検査や治療の計画をたてやすくなり、具体的な遺伝相談が可能になります。遺伝子変異毎の効果的な治療法が開発されれば、オーダーメイド治療によって発作と副作用を減らし、日常生活の改善につながります。その一方、子孫や血縁者の遺伝確率が判明することで、親類への説明に苦慮する可能性があります。家族の遺伝子解析の結果によっては、血縁関係が判定されることがあります。また、原因遺伝子を受け継いでいた場合には、社会的差別など精神的な重圧を受ける可能性があります。遺伝情報を知ることによって不安を持たれた場合は、必要に応じ遺伝カウンセリングを紹介いたします。

検体の保存：主に DNA として保存されます。

私たちの研究プロジェクトが、患者さんとご家族のお役にたち、早く病気から解放される日がくるためにお手伝いできれば幸いです。

研究責任者：山形大学医学部小児科学講座 講師 加藤光広（小児科専門医・小児神経専門医・臨床遺伝専門医・てんかん専門医）  
山形市飯田西 2 丁目 2-2 電話 023-633-1122 Fax 023-628-5332  
（個人情報保護のため、解析結果については電話や Fax でのお問い合わせには応じられません）

2014 年（平成 26 年）10 月 20 日山形大学医学部倫理委員会承認

研究参加の同意書

山形大学医学部長 山下英俊 殿  
主任研究者：加藤光広 殿

説明を受け、以下の項目を理解し、「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成」の研究に参加することに同意します。

- ・ 研究の目的
- ・ 研究の方法：採血、その他（ ）の実施
- ・ 研究に参加したときと参加しなかったときに予想されること
- ・ 結果の開示について
- ・ 未成年者の参加は保護者の代諾のもと行われ、結果は保護者になされること
- ・ 費用について
- ・ 個人情報の保護
- ・ 研究終了後の検体の取り扱い
- ・ 研究の途中変更・中止について
- ・ いつでも同意を撤回できること
- ・ 研究への参加は自由で、参加しなくても不利益は受けないこと
- ・ 問い合わせ先

同意する場合、次の項目について希望するものに☑を入れてください

- ・ 結果の開示を希望しますか はい いいえ
- ・ 本研究内容以外の疾患の病因・病態解明もしくはヒトゲノムの解析のために検体の一部が連結不可能匿名化され用いられることに同意しますか はい いいえ

承諾日 年 月 日

本人氏名 \_\_\_\_\_ (自筆。代諾者の場合は代筆)

代諾者名 \_\_\_\_\_ (自筆) (本人との関係 )

※同意書のコピーを一部お受け取りください。

説明者

私は、別紙説明書の内容も含めて、十分な説明を行い、承諾を得ました。研究責任者から結果の通知を受けた際には、本人（または代諾者）にその内容を説明し、必要があれば遺伝カウンセリングを行うか、遺伝カウンセリングが可能な施設を紹介します。

説明日 年 月 日

説明者氏名 \_\_\_\_\_ (自筆)

所属 \_\_\_\_\_ 科

※同意書のコピーを一部保管し、原本を研究責任者宛にお送りください。説明者の施設で匿名化を行う場合は、本人氏名・住所・代諾者名を削除したコピーを研究責任者宛にお送りください。

症例番号（カルテのID#など）：

匿名化符号（研究者用）：

研究責任者：〒990-9585 山形市飯田西2丁目2-2 山形大学医学部 小児科 加藤光広

# 同意撤回書

山形大学医学部長 山下英俊 殿

主任研究者 加藤光広 殿

私は、[中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成]に参加することに同意いたしましたが、撤回いたします。すでに提供した私の血液や検査の情報等は廃棄し、今後使用しないようお願いします。

年 月 日

署名：本人

\_\_\_\_\_

：代諾者（必要な場合）

\_\_\_\_\_

お手数ですが、担当医にお渡しいただくか、下記の宛先までご郵送願います。  
お電話のみでの手続きはできませんので、ご了承ください。

同意撤回書郵送先

〒990-9585 山形市飯田西2丁目2-2

山形大学医学部小児科

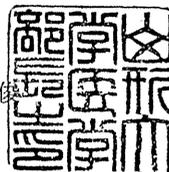
加藤光広

判 定 結 果 通 知 書

第 278 号  
平成 26 年 10 月 20 日

研究責任者  
加藤光広 講師 殿

山形大学医学部長  
山下 英 俊



受付番号 278

課題名 中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究

主任研究者 加藤光広

さきに申請のあった上記課題に係る実施計画を平成 26 年 10 月 20 日の委員会で審査し、下記のとおり判定しましたのでお知らせします。

記

判 定	非該当 変更の勧告	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 不承認	条件付承認
理 由 又 は 勧 告	条 件 な し		

## 資料 4

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究」班（H26-難治等  
（難）-一般-003）

「第1回班会議および滑脳症親の会との合同シンポジウム」プログラム

### 第1回班会議

日時：平成26年5月30日（金）17:30～18:30  
場所：TKP浜松アクトタワーカンファレンスセンター ミーティングルームA  
浜松アクトタワー 25階  
〒430-7725 静岡県浜松市中区板屋町111-2 電話 053-413-0798

議題：疫学調査の進め方について

### 滑脳症親の会との合同シンポジウム

日時：平成26年5月31日（土）14:00～17:00  
場所：TKP浜松アクトタワーカンファレンスセンター ホールA  
浜松アクトタワー 25階  
〒430-7725 静岡県浜松市中区板屋町111-2 電話 053-413-0798

講演 14:00～15:00

浜松医科大学 眼科 病院教授 佐藤美保 「小児の眼科診察」  
山形大学医学部 小児科 講師 加藤光広 「脳形成異常の最新医学知識」  
西新潟中央病院 小児神経科 部長 遠山潤 「脳形成異常とてんかん」

質疑応答 15:00～15:30

患者個別相談会 15:30～16:50

## 資料 5

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究」班（H26-難治等（難）-一般-003）

### 第 1 回班会議議事録

日時：平成 26 年 5 月 30 日（金）17:30～18:50

場所：TKP 浜松アクトタワーカンファレンスセンター ミーティングルーム A  
浜松アクトタワー 25 階

〒430-7725 静岡県浜松市中区板屋町 111-2 電話 053-413-0798

出席：加藤光広（研究代表者）、川村孝（研究分担者）、佐藤美保（研究分担者）、遠山潤（研究協力者）

議題：疫学調査の進め方について

目的は「診断基準と重症度分類の作成」を行うこと。

本来は層化無作為抽出による小児科・眼科合計約 2000 施設に対する疫学調査を行う予定であったが、予算が少なく予定した専門業者に委託することが不可能になった。印刷業者や学生等のアルバイトに頼んだ場合でも予算は厳しく、なおかつ専門性はないため業務に時間を要し、年度内に目的を達成することは極めて困難である。よって、今年度はケースシリーズによる予備調査を主として行ない、次年度以降に層化無作為抽出による疫学調査がつけられるようにする。

具体的方法として、

1. 文献調査を徹底的に行なう。

キーワードの選定

英文は review articles のみ

邦文は原著と症例報告を含める

文献調査に要する費用（pdf 請求費用など）は、研究代表者に請求

2. 個人的なつながりによる情報も利用して、国内の症例を発掘する。
3. 報告例の施設、医師に手紙を出して、調査を依頼する。
4. 佐藤先生から小児眼科学会に調査への協力を依頼する。

眼科領域に関しては、日本小児眼科学会の支援を受け、患者集積性が高いと考えられる小児病院などを中心にケースシリーズ調査を行う。

5. 加藤から日本小児神経学会共同研究支援委員会に調査への協力を依頼する。

6. 日本小児内分泌学会については、田島先生に協力依頼が可能か確認してもらう。

6 月末までに分野毎に（眼科、内分泌、神経）に文献のピックアップを行う。

7 月第 2 週 第 2 回班会議（インターネット回線を用いた遠隔テレビ会議）

日程は doodle で調整

議題：文献調査の結果について報告

その他

基本的には今年度は遺伝子解析を行わない。

病名の妥当性について検証する。英語病名では septo-optic dysplasia が頻用されており、その和訳の「中隔視神経異形成症」を病名としているが、病名に内分泌異常が含まれていない。必ずしも英語病名にこだわる必要はなく、本研究において病像が明らかになれば、中隔視神経下垂体異形成症等、治療可能な内分泌異常を含めた病名が好ましいのではないかと。

文責：加藤光広

資料6 第1回班会議および滑脳症親の会との合同シンポジウム 写真



## 資料7 第2回班会議プログラム・議事録

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究」班（H26-難治等  
（難）-一般-003）

### 第2回班会議プログラム

日時：平成26年8月4日（月）18：00～19：00

場所：Web会議 インターネット回線（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究班（福島義光班長）」（H24-難治等（難）-一般-019）のシステム（信州大学遺伝医学・予防医学講座にサーバー設置）使用

研究代表者 加藤光広（山形大学医学部小児科 講師）

研究分担者 佐藤 美保（浜松医科大学眼科 准教授）

田島 敏広（北海道大学小児科 講師）

川村 孝（京都大学環境安全保健機構 教授）

議題：ケースシリーズによる予備調査の進捗状況

#### 1. 文献調査

使用データベースシステム：医中誌（Pubmed）

検索用語：septo-optic dysplasia or septo-optic dysplasia or 中隔視神経形成異常症 or 中隔視神経異形成

検索対象年月日：2014年8月2日までに報告。オンライン含める

検索語：英語・日本語

EndNote Webでの共有について pdfが共有できないので、意味がない？

8月2日時点での医中誌の検索結果を excel ファイルへ（資料1 SOD 文献リスト）

1) 担当の文献（別刷・pdf・コピー）収集

2) 文献共有（スキャンしてメール添付）

3) 分野（眼・脳・内分泌）毎、症例毎の所見をまとめる（エクセル（資料1 SOD 文献リストのシート[症例所見を参照]）を利用し、文献番号で他の研究者も後で一致できるように）

4) 分野毎の情報を統合

5) 報告施設のリスト作成

#### 2. 予備調査のための診断基準（案）策定

目的：中核群以外の辺縁群の臨床的変動幅を知る。

（できるだけ幅広くすくい上げる。ただし、作業が困難なほど多すぎずに）

案：{眼（視神経低形成、無／小眼球、視交叉低形成）or 脳（透明中隔欠損、脳梁欠損、脳梁低形成）or 内分泌（下垂体機能低下）の中核症状が1つ以上} and 他の2つのいずれかの臓器の異常所見（中核症状にこだわらない）

方法：予備調査施設選定（研究分担者＋研究協力者＋（特別階層病院））

#### 3. 疫学調査用の調査項目選定（デルフィ法による合意形成？）

#### 4. 田島先生からの質問・討議事項について

疾患概要の修正（資料2）

内分泌的概説（資料3）

クリニカルクエスチョン（資料4）  
疫学調査項目（一次・二次）（資料5、6）  
その他（資料7）

5. 関連学会との連携・支援について

日本小児神経学会	共同研究支援委員会に申請中
日本小児眼科学会	診断基準・診療ガイドラインを理事会で審議
日本小児内分泌学会	緒方理事長の指示：評議員へのアンケート調査は田島先生が行い、結果を加藤と共有

6. 7月11日難治性疾患実用化・政策研究事業説明会について

配付資料のダウンロード

<https://cloud.niph.go.jp/files/share/download?file=XuGBueGJqLaGUI8ah10m>

7. 難治性疾患研究の年間スケジュール（抜粋）

H26.12月上旬 H27年度新規課題研究計画書を提出

H26.12月中旬 H26年度研究成果報告書を提出

H27.5月末日 事業実績報告書、総括・分担研究報告書を提出、概要版 Web 登録、行政効果 Web 登録

8. 次回の Web 会議日程

## 第2回班会議議事録

### 第2回班会議

日時：平成26年8月4日（木）18:00～19:00

場所：Web会議 インターネット回線（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築に関する研究班（福島義光班長）」（H24-難治等（難）-一般-019）のシステム（信州大学遺伝医学・予防医学講座にサーバー設置）使用

研究代表者 加藤光広（山形大学医学部小児科 講師）

研究分担者 佐藤 美保（浜松医科大学眼科 准教授）

田島 敏広（北海道大学小児科 講師）

川村 孝（京都大学環境安全保健機構 教授）

議題：ケースシリーズによる予備調査の進捗状況

#### 1. 文献調査

使用データベースシステム：医中誌

検索用語：septo-optic dysplasia or septo-optic dysplasia or 中隔視神経形成異常症 or 中隔視神経異形成 or de Morsier

検索対象年月日：2014年8月2日までの報告例。絞り込み条件：なし

検索結果：該当件数 160件

160件を①総説や基礎実験で症例なし、②筆頭演者が③④⑤のいずれかの報告と重複し、演題名が類似する会議録、③症例報告の会議録、④症例報告の論文、⑤原著に分類した。①33件、②18件を除き、③70件、④31件、⑤8件の合計109件を調査対象とすることにした。

EndNote Webでの共有については、pdfが共有できないので、意味がないため、EndNoteで文献整理後に、excelファイルにデータを移行した。

8月2日時点での医中誌の検索結果（資料1 SOD文献リスト excelファイル）

中隔視神経異形成症は中隔症状のみでも3つの分野（脳・眼・内分泌）に分かれており、各分野の専門性が高く、一人で3分野をまとめることは困難である（田島先生からも同意見あり）。よって、以下の方法で担当分野毎に所見をまとめ、中核症状および辺縁群の臨床的変動幅を調査することにした。

1) 担当（雑誌及び題名から専門分野毎に割り振った。加藤 60件、佐藤 14件、田島 35件）の文献（別刷・pdf・コピー）収集

2) 文献共有（スキャンしてpdf化し、Dropboxで共有）

3) 分野（眼・脳・内分泌）毎、症例毎の所見をまとめる（エクセル（資料1 SOD文献リストのシート[症例所見を参照]）を利用し、文献番号で他の研究者も後で一致できるように。できればFileMaker Proを利用）

4) 分野毎の情報を統合

5) 報告施設のリスト作成

佐藤先生から、順天堂大学眼科学教室の根岸貴志先生に研究協力者として参加していただき、文献調査のデータ整理をお手伝いいただくことになった。翌日、さっそくDropboxの共有フォルダを作成し、文献リストのエクセルファイルに文献毎にハイパーリンク機能を設定し、pdfにすぐアク

セスできるようになった。

## 2. 予備調査のための診断基準（案）策定

目的：中核群以外の辺縁群の臨床的変動幅を知る。

（できるだけ幅広くすくい上げる。ただし、作業が困難なほど多すぎずに）

案：{眼（視神経低形成、無／小眼球、視交叉低形成）or 脳（透明中隔欠損、脳梁欠損、脳梁低形成）or 内分泌（下垂体機能低下）の中核症状が1つ以上} and 他の2つのいずれかの臓器の異常所見（中核症状にこだわらない）

方法：予備調査施設選定（研究分担者＋研究協力者＋（特別階層病院））

## 3. 疫学調査用の調査項目選定（研究協力者が参加して Delphi 法により合意形成）

### 4. 田島先生からの質問・討議事項について

疾患概要の修正（資料2） 承認

内分泌的概説（資料3） 将来的に眼病変、神経症状についても作成することにした。

クリニカルクエスチョン（資料4） 診療ガイドライン（3年度を予定）に活かすことにした。

疫学調査項目（一次・二次）（資料5、6） 本年度は研究費が十分なく、層化無作為抽出が不可能なため、次年度に行うための基礎資料として保留することにした。

その他（資料7） コメントとして補足。承認。

### 5. 関連学会との連携・支援について

日本小児神経学会 共同研究支援委員会に申請し、8月1日付けで承認された。

日本小児眼科学会 診断基準・診療ガイドラインを理事会で審議

日本小児内分泌学会 緒方理事長の指示：評議員へのアンケート調査は田島先生が行い、結果を加藤と共有

### 6. 7月11日難治性疾患実用化・政策研究事業説明会について

配付資料のダウンロード

<https://cloud.niph.go.jp/filesshare/download?file=XuGBueGJqLaGUI8ah10m>

### 7. 難治性疾患研究の年間スケジュール（抜粋）

H26.12月上旬 H27年度新規課題研究計画書を提出

H26.12月中旬 H26年度研究成果報告書を提出

H27.5月末日 事業実績報告書、総括・分担研究報告書を提出、概要版 Web 登録、行政効果 Web 登録

### 8. 次回の Web 会議日程