

このことより、症状、欠損ホルモン、画像は多様であることが示唆されます。診断基準としては、画像は参考所見として

診断基準 SODには以下の下垂体機能低下の症状、下垂体前葉ホルモン、後葉ホルモンの分泌不全を示すことがある。ただし、下垂体機能が正常な場合もある。下垂体機能低下症の以下の症状を一つあるいは複数認める

A 臨床症状

1. 低身長 (注1)
2. 症候性低血糖 (注2)
3. 新生児の呼吸障害 (注2)
4. 遷延する黄疸 (注2)
5. 小陰茎・停留精巣
6. 二次性徴遅延
7. 多飲・多尿 (注3)
8. 思春期早発症 (注4)

注1 成長ホルモン分泌(GH)不全性低身長の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

注2 新生児期には非特異的的症状であるが、下垂体機能低下によっても発症することがある。

注3 バソプレッシン分泌低下症(尿崩症)の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

注4 中枢性思春期早発症の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

B 内分泌検査 下記のいずれかつあるいは複数の合併を認める

- 1 成長ホルモン分泌低下(注5)
- 2 甲状腺刺激ホルモン分泌低下(注5)
- 3 性腺刺激ホルモン分泌低下(黄体刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン)(注5)
- 4 副腎皮質刺激ホルモン分泌低下(注5)
- 5 バソプレッシン分泌低下
- 6 性腺刺激ホルモン分泌増加

(注5) 下垂体前葉ホルモン分泌低下については下垂体性あるいは視床下部性の分泌障害の両者が
原因となる。

C 画像所見(参考所見) 1. 下垂体前葉の形成不全

2. 下垂体丙の非薄あるいはMRIで同定不能
3. 下垂体後葉の形成不全あるいは異所性後葉

重症度分類

重症：新生児の呼吸障害あるいは症候性低血糖を伴う場合。(前葉ホルモン分泌不全によるもの)

中等症：重症以外の内分泌症状、ホルモン分泌異常を二つ以上合併する場合。

軽症：重症以外の内分泌症状、ホルモン分泌異常を一つ持つ場合。

中隔視神経異形成症（中隔視神経形成異常症）Septo-optic dysplasia の診断基準と重症度分類

診断基準

以下の3項目のうち、少なくとも2項目を満たすものを中隔視神経異形成症と診断する。

①透明中隔欠損を認める

②下記の内分泌異常を認める

③視神経低形成(片側性もしくは両側性)を認める

(内分泌異常は初期には認められないことが多く、①もしくは③を認める場合は思春期まで内分泌異常の発現に注意が必要である)

内分泌学的診断基準

下垂体機能低下症の以下の症状（A 臨床症状またはB 内分泌検査）を一つあるいは複数認める。

A 臨床症状

1. 低身長(注1)
2. 症候性低血糖(注2)
3. 新生児の呼吸障害(注2)
4. 遷延する黄疸(注2)
5. 小陰茎・停留精巣
6. 二次性徴遅延
7. 多飲・多尿(注3)
8. 思春期早発症(注4)

注1 成長ホルモン分泌(GH)不全性低身長の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

注2 新生児期には非特異的的症状であるが、下垂体機能低下によっても発症することがある。

注3 バソプレッシン分泌低下症(尿崩症)の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

注4 中枢性思春期早発症の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

B 内分泌検査

下記のいずれかあるいは複数の合併を認める

1. 成長ホルモン分泌低下(注5)
2. 甲状腺刺激ホルモン分泌低下(注5)
3. 性腺刺激ホルモン分泌低下(黄体刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン)(注5)
4. 副腎皮質刺激ホルモン分泌低下(注5)
5. バソプレッシン分泌低下
6. 性腺刺激ホルモン分泌増加

注5 下垂体前葉ホルモン分泌低下については下垂体性あるいは視床下部性の分
泌障害の両者が原因となる。

C 画像所見(参考所見)

1. 下垂体前葉の形成不全
2. 下垂体柄の非薄あるいはMRIで同定不能
3. 下垂体後葉の形成不全あるいは異所性後葉

重症度分類

神経症状・内分泌症状・眼症状ごとの重症度分類は次の通りである。各臓器症状のもっとも重い重症度を患者の重症度とする。ただし、二つの臓器症状の併発は一段階（中等症と軽症の併発は重症に、軽症と軽症の併発は中等症にあげる）、三つの臓器症状の併発は重症度を二段階（三臓器とも軽症でも、全体としては重症とする）あげる。

神経症状

重症児に関する大島分類（参考1）、精神保健福祉手帳診断書における「G40てんかん」の障害等級判定区分（参考2）

重症 大島分類1-4。大島分類5-9に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する場合。てんかん障害等級1級相当の発作。

中等症 大島分類5-9。大島分類10-16に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する場合。てんかん障害等級2級相当の発作。

軽症 大島分類17-20。大島分類22-25。てんかん障害等級3級相当の発作。

内分泌症状

重症 新生児の呼吸障害あるいは症候性低血糖を伴う場合。（前葉ホルモン分泌不全によるもの）

中等症 重症以外の内分泌症状、ホルモン分泌異常を二つ以上合併する場合。

軽症 重症以外の内分泌症状、ホルモン分泌異常を一つ持つ場合。

眼症状

重症 矯正しても、両眼の視力が0.05未満の場合

中等症 矯正しても、両眼の視力が0.3未満の場合

軽症 矯正しても、片眼の視力が0.3未満の場合

参考1 重症児に関する大島分類

					(IQ)	知的障害
21	22	23	24	25	71~80	境界
20	13	14	15	16	51~70	軽度
19	12	7	8	9	36~50	中等度
18	11	6	3	4	21~35	重度
17	10	5	2	1	0~20	最重度

走れる 歩ける 歩行障害 座れる ねたきり

参考2 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、ロの発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、ロの発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」


- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- ロ 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

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））

「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(H26-難治等(難)-一般-003)

」班（研究代表者 加藤光広）

2014年（平成27年）2月9日作成



日本小児神経学会
The Japanese Society of Child Neurology

[English](#)
[サイトマップ](#)
[関連リンク集](#)
[入会手続きはこちら](#)
[このホームページについて](#)

[ホーム](#)

[一般の方へ](#)

[会員の方へ](#)

新着情報

Brain & Development オンライン化について

- ▶ 2015.3.12 地方会開催日程が更新されました *New!*
- ▶ 2015.3.3 てんかん治療薬ラミクタール（ラモトリギン）の使用時の注意について *New!*
- ▶ 2015.2.25 脳と発達誌目次が更新されました *New!*
- ▶ 2015.2.25 学術集会・セミナーその他ページが更新されました
- ▶ 2015.2.18 中隔視神経異形成症（中隔視神経形成異常症）Septo-optic dysplasiaの診断基準と重症度分類が掲載されました（会員限定）
- ▶ 2015.2.9 脆弱X症候群とその関連疾患の診断基準が掲載されました（会員限定）
- ▶ 2014.12.5 諸学会・機構のガイドラインへのリンクに日本神経学会の「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014」が追加されました
- ▶ 2014.12.1 第9回プライマリケア医（小児科医、総合診療医）のための子どもの心の診療セミナー受付開始しました！
- ▶ 2014.11.25 演題登録期間が延長されました！！（12/4正午まで）

第9回
 プライマリケア医のための子どもの心の診療セミナー

第57回
 日本小児神経学会
 学術集会

学会について

- 学会の沿革
- 歴代役員・総会会長
- 定款
- 組織・役員構成
- 委員会構成
- 専門医制度
- 学術集会・セミナー
- 主催の学術集会・セミナー
- 国際学会
- 地方会
- その他

日本小児神経学会からの提言・意見

ガイドライン

小児神経Q&Aコーナー

学会誌「脳と発達」

英文誌「Brain&Development」

パスワード照会
各種変更・連絡届

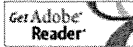
寄附関連情報

- ▶ 過去の更新情報は[こちら](#)
- ▶ [会員メール配信履歴](#)

お知らせ

- ▶ コンサータ錠適正流通管理委員会ホームページについて（2014.4）（会員専用）
- ▶ 「子どもの早起きをすすめる会」文部科学大臣表彰
- ▶ 会員各位：B&Dオンライン化について
- ▶ オンライン投稿・投稿査読システム(EES)に関する問い合わせについて
- ▶ 「脳と発達」の「子どもの発達障害の目次」を配付しました（2014.2.28掲載）

PDFファイル閲覧ソフトAdobe Reader(無料) はこちらからダウンロードできます。



— 44 —

II. 分担研究報告

中隔視神経異形成症の眼科的所見に関する研究

研究分担者 佐藤 美保 浜松医科大学 眼科 准教授（病院教授）

研究要旨

中隔視神経異形成症(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り、症例ごとに症状の組み合わせと重症度が異なる。*HESX1*などの遺伝子変異が報告されたが、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いる。視神経形成異常は眼科において診断されるため、眼科領域での疾患の集積と重症度の検討が必須である。本研究では、中隔視神経異形成症の文献調査を行い、疾患名の統一、診断基準、重症度判定のガイドラインを作成することを目標としている。

A. 研究目的

眼科領域での疾患の集積と重症度の検討が必須である。本研究では、中隔視神経異形成症の文献調査を行い、疾患名の統一、診断基準、重症度判定のガイドラインを作成することを目標としている。

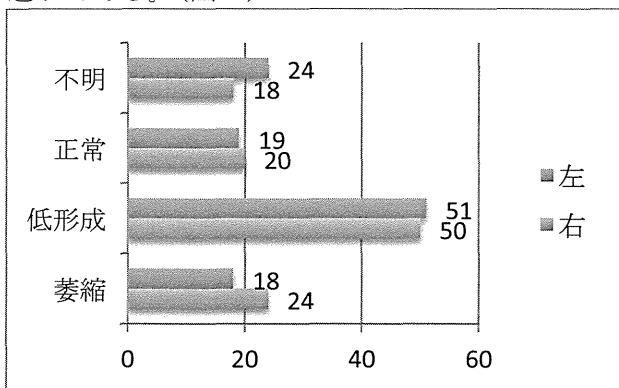
B. 研究方法

既報論文から中隔視神経異形成症に合致するものを抽出し、眼症状、内分泌症状、神経症状をあきらかにする。

C. 研究結果

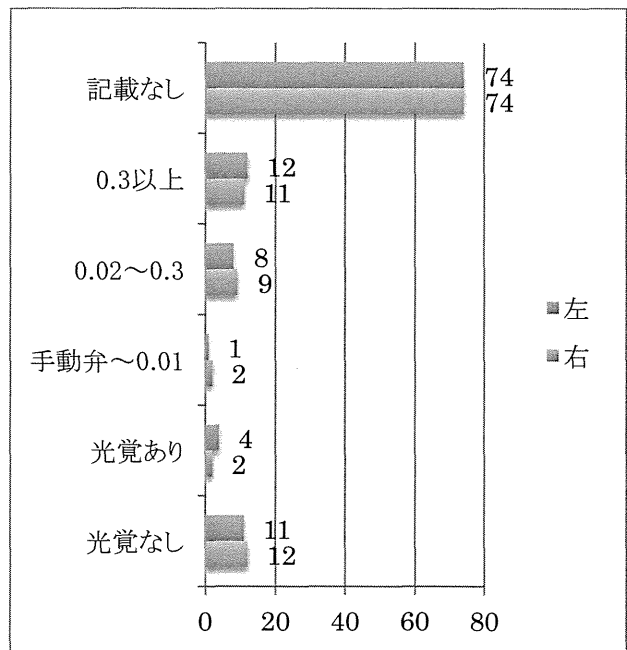
文献調査によって中隔視神経異形成症 112 症例が抽出された。

文献中に記載されている視神経の状態は以下の通りである。(図1)



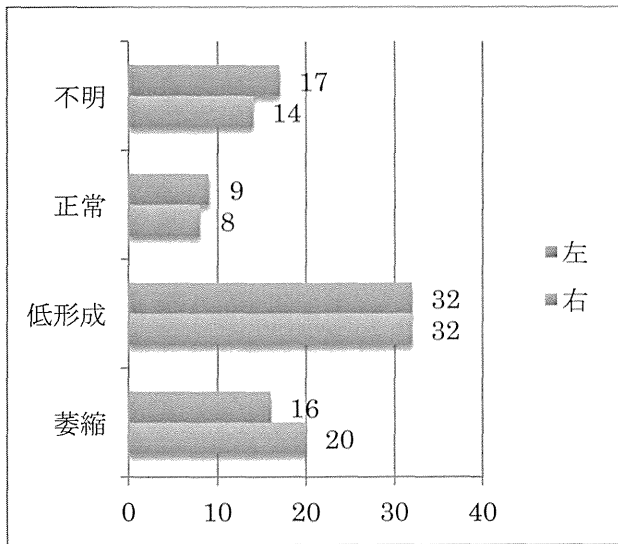
(図1) 視神経の形状

視力の分布は以下のとおりである。(図2)



(図2) 視力の分布

多くの症例で視力の記載がされていなかったが、視力の記載がなかった症例の視神経の状態は以下のようなものである。(図3)



(図3) 視力不明の症例の視神経所見

なお、両眼とも正常の視神経 8 名、片眼性(所見に左右差)は 30 名であった。また、視力が 0.3 以上のものが右眼 11 例、左眼 10 例あったが、視神経異常のみられたものは右眼 3 眼、左眼 1 眼あった。

視力以外の眼合併症の記載は 69 例でされており、表の通りである。(重複あり)

眼振	37
斜視	24
網膜変性	4
白内障	2
水晶体脱臼	1
視野欠損	4
眼瞼下垂	3
眼球運動障害	3
視交叉低形成	4
発達緑内障	1
合計	83

D. 考察

中隔視神経異形成症において、視神経異常が最初に発見される異常である。視力の記載がなされていなかった理由は、発見時の患者の年齢は

低く、また発達遅滞のために、視力検査が不可能であった可能性が高い。一方で、論文の多くが小児科領域から報告されていることから、眼科で視神経異常を指摘されたとしても、小児内分泌科への連携が十分になされていない可能性も考えられる。また視神経異常以外の眼合併症を持つものが多く、特に眼振によって視力がさらに低下しているものと思われた。次に斜視の合併頻度が高く、詳細は不明だが視力障害が原因の感覚性斜視と思われる。視力障害の程度は記載されているものは 0.3 以下が多く、高度なことが多い。教育や福祉においては眼科医の長期にわたる関与が重要であることが認識された。

E. 結論

中隔視神経異形成症の眼症状は重篤なことが多いとともに、視力検査の実施が不可能な症例も少なくないと思われる。重症度分類は視力によって行い、眼科医と小児科医との連携のもとに、長期にわたる包括的な関与が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Clinical characteristics of congenital and developmental cataract undergoing surgical treatment. Nagamoto T, Oshika T, Fujikado T, Ishibashi T, Sato M, Kondo M, Kurosaka D, Azuma N, JJO 2015 in press
2. Interaction between optineurin and the bZIP transcription factor NRL. Wang C-X, Hosono K, Ohtsubo M, Ohishi K, Gao J, Nakanishi N, Hikoya A, Sato M, Hotta Y, Minoshima S, Cell Biol Int 38(1):16-25. 2014
3. 目で見る眼科検査の進め方. 佐藤美保 (第1版) 金原出版、東京 2014

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

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内分泌学的所見に関する研究

研究分担者 田島敏広 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 講師

研究要旨

中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia, 以下 SOD)の内分泌学的診断基準を作成するため、SODの日本、海外での論文を検討し、内分泌症状、欠損ホルモン、過剰ホルモン、下垂体のMRIが画像を検討した。その結果、欠損ホルモンについては成長ホルモン欠損が最も多かったが、欠損するホルモン、下垂体の形態学的異常にも多様性があることが判明した。診断基準、重症度分類作成上、注意すべき点である。

A. 研究目的

中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia, 以下 SOD)は透明中隔欠損、視神経欠損、下垂体ホルモンの欠乏を特徴とする疾患とされているが、明確な診断基準、重症度分類は本邦では存在しない。そこで、SODの内分泌学的症状、下垂体ホルモン、下垂体の画像所見についての詳細を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

Pubmedと医中誌で「septooptic dysplasia」「中隔視神経異形成症」をキーワードに検索した。英文はレビュー、和文は原著、症例報告、レビューを含めた、総計155編について、内分泌所見、下垂体のMRI画像を検討した。

《倫理面への配慮》

C. 研究結果

内分泌所見を検討できたものでは、成長障害が26例、低血糖が15例、尿崩症が11例、そのほか、二次性徴の遅れ、黄疸遷延、小陰茎、停留精巣が認められた。また非特異的ではあるが、新生児期の無呼吸、呼吸障害が10例認められた。これらの症状の複数を認めるものが約80%を占めた。

下垂体ホルモンの欠損ではGH単独が11例、汎下垂体機能低下症が8例であった。またGH, TSH, LH, ACTH, ADHについても、欠損ホルモンの組み合わせは様々であった。MRI所見では下垂体前葉と後葉の低形成が10例、前葉低形成と下垂体柄低形成が5例であった。前葉、後葉、下垂体柄のいずれかの単独の異常も数例認められた。

D. 考察

今回の文献的調査によって、SODの欠損ホルモンの多様性が明らかにされた。また新生児期に低血糖、呼吸障害を示すことから、新生児期

のこのような症状は非典型的ではあるが、まれなSODも鑑別の一つとして挙げられることが明らかになった。このように症状、欠損ホルモン、MRI画像は様々であったが、その原因の検討が今後必要である。

E. 結論

1. SODにおける内分泌学的所見として、成長障害、成長ホルモン欠損が最も多い。
2. しかしSODにおける内分泌学的所見は多様である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tajima T, Nakamura A, Morikawa S, Ishizu K. Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19:117-21.

2. 田島敏広 先天性中枢性甲状腺機能低下症の新たな病態—Immunoglobulin superfamily member 1 遺伝子異常症— *日児誌* 2014;118:11:1578-1587

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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調査計画における疫学的留意点

研究分担者 川村 孝 京都大学健康科学センター 教授

研究要旨

中隔視神経異形成症の診断基準の作成と有病実態の調査を行うに当たって、文献調査で疾患の臨床像を掴み、それをもとに調査票を作成して症例を収集することとした。その際の留意事項を疫学的な観点から整理した。また新しい倫理指針に照らして倫理的妥当性を確認した。

A. 研究目的

本研究班は中隔視神経異形成症の診断基準の作成と有病実態の調査を行うことを使命とするが、調査に当たって疫学的な観点から留意事項をまとめた。

B. 研究方法

本研究班では中隔視神経異形成症の実態調査を行うことを計画している。調査には疫学的妥当性を確保する必要があり、種々の疫学研究を行ってきた経験に基づき、助言を行った。

《倫理面への配慮》

方法論に関する一般的な助言を行うもので、個人情報を取り扱わないため、特に倫理的問題点は発生しない。

C. 研究結果

1. 全体計画について

患者数とその基本的臨床像を把握するため、全国疫学調査マニュアル（第2版）に基づく標準的な全国疫学調査を行うことを企図したが、研究班に配分される研究費が申請額より大きく減額されたため、調査の実施が困難となった。

それに変わるものとして、以下の諸調査を立案した。

- (1) 文献を調査して疾患の臨床像を把握する。
- (2) 種々のネットワークを活用して、本邦症例の臨床像を探索する。
- (3) 全国レベルで症例を集積し、ケース・シリーズとして分析する。

2. 文献調査について

文献調査を行うに当たって以下のことを確認した。

- (1) 調査項目は人口学的な特性と臨床医学的な所見を中心とする。
- (2) 探索的な調査であるため、中隔視神経異形成症を構成する要素を少し広めにとる。
- (3) 記載方法は、あり/なし/不明のほか、要素ごとのありようのバリエーションについて文

字で記載する欄を設ける。

- (4) 特記事項がなければ空欄も可とする。

- (5) 収集された情報から診断基準作成に必要な要素を抽出する。

3. 調査票について

症例探索ならびに症例集積に用いる調査票の作成にあたって以下に注意することとした。

- (1) 基幹症状・所見はあらかじめ回答肢を準備しておき、それ以外の情報も書いてもらえるよう自由記載欄を設ける。

- (2) 国の難病対策のための調査研究であるため、単に症状や医学的所見だけでなく、「どのようなケアを必要としたか」「経済・社会面を含めてどのようなことに困難を感じたか」も調査する。

- (3) 調査票作成に関する一般の留意事項

- ①欠損が多いと集計に使えないので、大半の症例で回答が得られるものとする。

- ②すべての質問に「その他（ ）」と「不明」を用意し、その回答において特定の事項の記載が多ければ、独立した項目として集計する。

- ③回答しづらくならないよう、回答様式（選択式、数字記入式など）をうまく設計する。

- ④枝分かれしていく質問は、一瞥してそれがわかるよう、上手に階層構造を見せる。

- ⑤複数回答を認める場合は、「複数回答可」と明示する。

- ⑥回答内容に疑問を感じた場合は、回答者に電話やメールで照会をかける。

- (4) 解析に用いる統計手法

- ①数値回答の場合は、平均値や中央値などの代表値、もしくは異常者の割合とする。

- ②カテゴリー選択の場合は、カテゴリー別頻度とする。

- ③数値回答であっても、回答の分布パターンでデータの取扱い方は変わる。

- (5) 回答に多様性がないと（すなわち、ある程度ばらつきがないと）解析はできない。特定の

ところに集中する項目については、それ以外の回答になった意味を検討することしかできない。

4. 診断基準について

所定の調査の結果がまとまった段階で班員の意見に基づいて SOD の診断基準と重症度分類をまとめる。学会のウェブサイトに掲載するにあたり、以下のことを確認した。

- (1) 研究班の提案（暫定案）か、学会として公認されたものかを明確にする。
- (2) 日付と組織名を記載する。

5. 倫理審査について

調査事業の倫理審査について、平成 27 年 4 月 1 日に施行される『ヒトを対象とした医学系研究に関する倫理指針』に基づき、以下の確認を行った。

- (1) 文献調査については、すでに公表済みの資料のみの研究なので、倫理指針の適用外となる。したがって倫理審査は不要である。
- (2) 新たに行うケース・シリーズは、対象者の代表性もなく、(簡単な数量処理を行うとしても) 厳密には疫学研究(量的研究)ではなく病態記述が中心の質的研究に該当する。
- (3) ケース・シリーズは既存の資料からデータを得るのみの研究で、侵襲も介入もないため、迅速審査でよいとされている。
- (4) 研究の本質部分(研究の計画、運営、分析、論文執筆など)に関わる人は研究者に該当し、その研究者は倫理審査を受けることとされている。ただし、本研究は主任研究者でも迅速審査で済むものであり、分担研究者は主任研究者のもとでデータ解析を分担するにとどまり、各分担研究者が主体的に対象者に接して観察を行ったり、カルテをレビューして情報を得たりするわけではないので、各施設の倫理委員会の負担も考えて、主任研究者のところで一括して倫理審査を受けることで足りると思われる。
- (5) 調査対象となる医療機関等においては、基準に該当する症例の情報を提供するのみであって業務性(反復して行う意思)はないため、本研究の研究者には該当せず、したがって倫理審査も不要である。ただし、情報の提供に関してそれぞれの医療機関等の長が当該情報提供を知っておく必要がある。

D. 考察

本研究班の当初の研究計画では、本研究のスポンサーである厚生労働省の要請に基づき、全国疫学調査を行うことになっていた。しかし、全国レベルの調査には、郵送費や印刷費など相当額を必要とするため、それに足る研究費の配

分が不可欠である。この点について、厚生労働省の担当官に口頭で申し入れを行った。

中隔視神経異形成症は疾患概念が確立しておらず、稀発性であって医師の認知度も十分に高いとはいえないため、本研究班の調査においては少し広めに症例を拾い上げ、診断基準の作成において包含・除外基準の線引きに役立つよう配慮した。

調査票の作成に当たって、集計が容易であること、また疾患の新しい構成要素も拾えることに留意した。探査的な調査では、質的研究の要素を取り込むことが重要と思われる。

平成 26 年 12 月に、現行の『疫学研究に関する倫理指針』と『臨床研究に関する倫理指針』が統合され、あらたに『人を対象とした医学系研究に関する倫理指針』が公布された。またその運用の手引きとするため、平成 27 年 2 月に同指針の『ガイダンス』も公表された。本研究班の調査計画も、新統合指針を視野に入れて作成したため、27 年度以降の調査においても倫理的配慮は十分であると思われる。

E. 結論

中隔視神経異形成症の診断基準の作成と有病実態の調査を行うに当たって、文献調査で疾患の臨床像を掴み、それをもとに調査票を作成して症例を収集することとした。その際の留意事項を疫学的な観点から整理した。また新しい倫理指針に照らして倫理的妥当性を確認した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

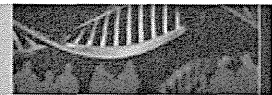
書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
加藤光広	Aicardi症候群	水澤英洋	神経症候群（第2版）(VI) —その他の神経疾患を含めて—	日本臨牀社	大阪	2014	145-148
佐藤美保	目で見ると斜視検査の進めかた	佐藤美保	目で見ると斜視検査の進めかた	金原出版	東京	2014	1-110
田島敏広	中枢性性腺機能低下症の原因と鑑別のポイントは	成瀬光栄	内分泌代謝疾患クリニカルクエスチョン	診断と治療社	東京	2014	148-150
田島敏広	性ホルモンと成熟	有坂治	ビギナーのための小児内分泌診療	中山書店	東京	2014	20-26
田島敏広	思春期早発症	有坂治	ビギナーのための小児内分泌診療	中山書店	東京	2014	86-92

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito H	AKT3 and PIK3R2 mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPH.	<i>Clin Genet</i>	85	396-8	2014
Nagamoto T, Oshika T, Fujikado T, Ishibashi T, Sato M, Kondou M, Kurosaka D, Azuma N	Clinical characteristics of congenital and developmental cataract undergoing surgical treatment	JJO		In press	2015
Wang C-X, Hosono K, Ohtsubo M, Ohishi K, Gao J, Nakanishi N, Hikoya A, Sato M, Hotta Y, Minoshima S	Interaction between optineurin and the bZIP transcription factor NRL	<i>Cell Biol Int</i>	38(1)	16-25	2014
Tajima T, Nakamura A, Morikawa S, Ishizu K.	Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism.	<i>Ann Pediatr Endocrinol Metab.</i>	19	117-21	2014
田島敏広	先天性中枢性甲状腺機能低下症の新たな病態—Immunoglobulin superfamily member 1遺伝子異常症—	日本小児科学会雑誌	118	1578-1587	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷



Letter to the Editor

AKT3 and PIK3R2 mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH

To the Editor:

Megalencephaly-capillary malformation syndrome (MCAP) and megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome (MPPH) belong to a spectrum of megalencephaly-related syndromes. The diagnostic criteria for MCAP include megalencephaly plus capillary malformations or syndactyly, and those for MPPH include megalencephaly and polymicrogyria, an absence of vascular anomalies, syndactyly, and brain heterotopia (1). Recently, *AKT3*, *PIK3R2*, and *PIK3CA* mutations have been identified in MCAP and MPPH (2). The proteins encoded by these genes are core components of the phosphatidylinositol

3-kinase (PI3K)-AKT pathway (3). Here, we report two patients with an *AKT3* and *PIK3R2* mutation. The study protocol was approved by the Institutional Review Boards for Ethical Issues at Yokohama City University and Yamagata University.

Patient 1 is an 8-year-old girl who has been previously reported as having MPPH (4). Brain magnetic resonance imaging (MRI) at 6 years showed asymmetry of the gyral pattern, dilated lateral ventricles, polymicrogyria, and abnormal signals in the occipital lobes, suggesting dysmyelination (Fig. 1a–c). Patient 2 is a 2-month-old boy who showed macrocephaly, cutis marmorata of the distal extremities, and hyperextensibility

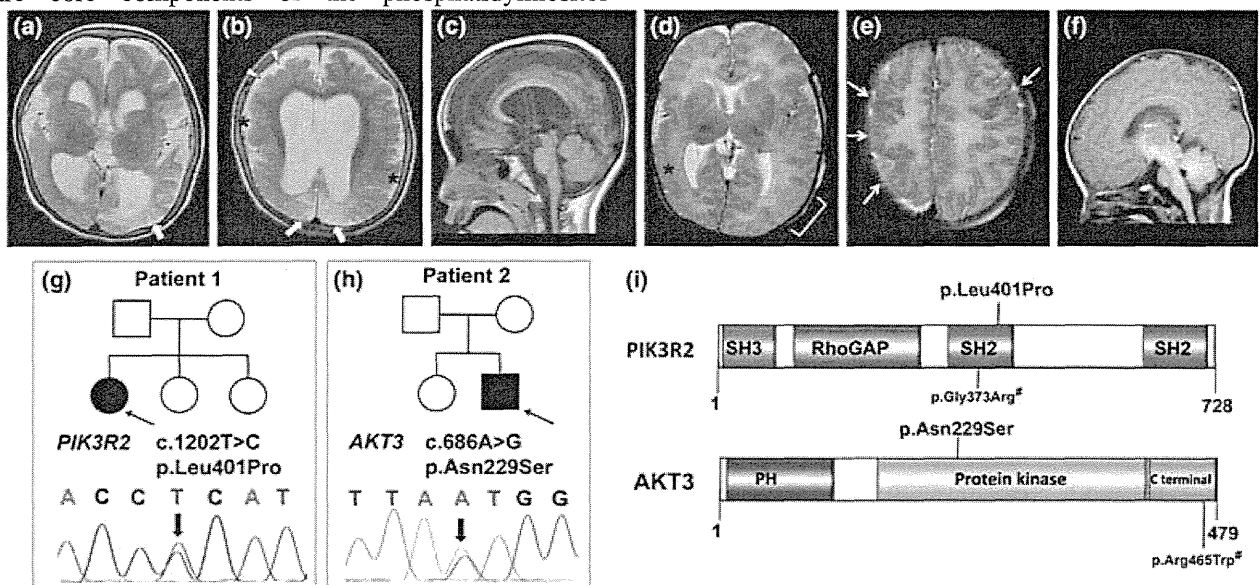


Fig. 1. Magnetic resonance imaging of patient 1 at 6 years of age (a–c). (a, b) Axial T2-weighted imaging showing enlarged lateral and third ventricles, enlarged extra-axial space, and decreased white matter volume with occipital lobe predominance. Irregular small gyri with areas of cortical thickening compatible with polymicrogyria are observed prominently in the bilateral perisylvian regions (asterisks) and the right frontal lobes (white arrowheads). Abnormal high-intensity signals are seen in the bilateral occipital lobes (thick white arrows). (c) Sagittal T1-weighted imaging showing normal brainstem and cerebellum. Magnetic resonance imaging of patient 2 at 7 days of age (d–f). (d) Axial T2-weighted imaging at the level of the basal ganglia showing enlargement of the left hemisphere. Polymicrogyria is seen in the perisylvian fissures with right-side dominance, which extends to the right temporal lobe (asterisk). The left parietal cortex shows a blurred border between the gray matter and the white matter (bracket), suggesting dysplasia of cortical development. (e) Axial T2-weighted imaging showing polymicrogyria in the right parietal lobe adjacent to the central sulcus (white arrows). (f) Sagittal T1-weighted imaging showing a relatively small pontine base. Family pedigrees and causative mutations (g–i). (g) Patient 1 with MPPH showing a *de novo* heterozygous missense mutation in *PIK3R2* (c.1202T>C, p.Leu401Pro). (h) Patient 2 with MCAP showing a *de novo* missense heterozygous mutation in *AKT3* (c.686A>G, p.Asn229Ser). (i) Distribution of mutations in *PIK3R2* and *AKT3*. SH2, Src homology 2 domain; SH3, Src homology 3 domain; RhoGAP, Rho GTPase-activating protein domain; PH, pleckstrin homology domain. #Reported by Riviere et al. (2).

of the skin. Brain MRI at 7 days showed an asymmetric cerebral hemisphere with right-dominant perisylvian polymicrogyria (Fig. 1d–f), and at 2 months showed a thin corpus callosum and progressive hydrocephalus. These findings were compatible with MCAP.

Whole exome sequencing using DNA extracted from blood leukocytes revealed a *de novo* missense mutation in each patient: p.Leu401Pro in *PIK3R2* (patient 1) and p.Asn229Ser in *AKT3* (patient 2) (Fig. 1g–i). Both mutations were absent from the 6500 exomes sequenced by the National Heart, Lung, and Blood Institute exome project and our 144 in-house control exomes. The read count for mutant alleles possessing p.Leu401Pro in *PIK3R2* was 47.7% (84/176 reads), and that for p.Asn229Ser in *AKT3* was 52.2% (128/245 reads). Therefore, these mutations are likely germline rather than mosaic mutations.

The novel *PIK3R2* mutation (p.Leu401Pro) in patient 1 is within the first Src homology 2 (SH2) domain of the *PIK3R2* protein; this domain binds to phosphotyrosine-containing motifs and regulates many aspects of cellular communication (5). Eleven MPPH families have been reported to have a recurrent *PIK3R2* mutation (p.Gly373Arg), which is also located in the first SH2 domain (2). The phenotypes of all 13 cases with the p.Gly373Arg mutation were similar to that of patient 1 (Table 1) (1, 2), implying that impaired function of the SH2 domain is important in the pathogenesis of MPPH. The *AKT3* mutation (p.Asn229Ser) detected in patient 2 with MCAP has been reported in a case of MPPH (2). Furthermore, another case with a different *AKT3* mutation (p.Arg465Trp) was diagnosed with overlapping features of MCAP and MPPH (Table 1). These findings support the notion that the two syndromes have a common genetic basis. Interestingly, somatic mosaicism of an *AKT3* mutation causes hemimegalencephaly, which is similar to MPPH or MCAP (6, 7). Mutation screening of *AKT3* should be considered for patients with MPPH or MCAP as well as those with hemimegalencephaly, for whom pathological tissue is available.

MCAP and MPPH are categorized as overgrowth syndromes, as are Cowden disease and Proteus syndrome that are caused by abnormal activation of the PI3K–AKT pathway, which participates in diverse cellular processes (3, 8). The PI3K–AKT pathway is linked to mammalian target of rapamycin (mTOR) (6), which is a specific molecule for targeted therapeutics (sirolimus or everolimus). Further investigation into potential treatments for overgrowth syndromes is essential.

In summary, we have described two patients with either an *AKT3* or a *PIK3R2* mutation. Our data highlight the importance of the SH2 domain of *PIK3R2* in MPPH, and support that MPPH and MCAP have the same genetic origin.

Acknowledgements

We would like to thank the patients and their families for their participation in this study. We thank Aya Narita for technical

Table 1. Phenotypes associated with *PIK3R2* and *AKT3* mutations

Patient (diagnosis) Mutation	Patient 1 (MPPH) <i>PIK3R2</i> (p.Leu401Pro)	13 patients ^a (MPPH) <i>PIK3R2</i> (p.Gly373Arg)	Patient 2 (MCAP) <i>AKT3</i> (p.Asn229Ser)	LR11-354 ^a (MPPH) <i>AKT3</i> (p.Asn229Ser)	LR08-018 ^a (overlapping MCAP and MPPH) <i>AKT3</i> (p.Arg465Trp)
Features					
HC SD (age)	+2.6 (1 y 9 m)	+2–8 (8 m–13 y)	+3.0 (2 m)	+6.0 (2 y 5 m)	+5.5 (7.5 m)
Overgrowth	–	2/13	–	–	–
Vascular abnormalities	–	0/13	–	–	umbilical hemangioma
Connective tissue dysplasia	–	0/13	+	+	+
Syndactyly	–	0/13	–	–	–
Polydactyly	+	2/13	–	–	–
Epileptic seizures	+	6/9	+	ND	+
Visual impairment	+	ND	–	ND	ND
Neuroimaging features					
Polymicrogyria	+	13/13	+	+	+
Hydrocephalus or ventriculomegaly	+	13/13	+	+	+
CBTE	–	8/13	–	–	–

MPPH, megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome; MCAP, megalencephaly-capillary malformation syndrome; HC, head circumference; SD, standard deviation; y, years; m, months; ND, no data; CBTE, cerebellar tonsillar ectopia.

^a Riviere et al. (2) and Mirzaa et al. (1).

Letter to the Editor

assistance. This work was supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (24133701,11103577, 11103340 and 10103235); a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Japan Society for the Promotion of Science (24591500); a Grant-in-Aid for Young Scientists from the Japan Society for the Promotion of Science (10013428 and 12020465); the Takeda Science Foundation; the Japan Science and Technology Agency; the Strategic Research Program for Brain Sciences (11105137); and a Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas (Transcription Cycle) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (12024421).

K. Nakamura^{a,b}

M. Kato^b

J. Tohyama^c

T. Shiohama^d

K. Hayasaka^b

K. Nishiyama^a

H. Kodera^a

M. Nakashima^a

Y. Tsurusaki^a

N. Miyake^a

N. Matsumoto^a

H. Saitsu^a

^aDepartment of Human Genetics
Yokohama City University Graduate School of Medicine
Yokohama, Japan

^bDepartment of Pediatrics
Yamagata University Faculty of Medicine
Yamagata, Japan

^cDepartment of Pediatrics
Epilepsy Center, Nishi-Niigata Chuo National Hospital
Niigata, Japan

^dDepartment of Pediatrics
Kimitsu Chuo Hospital
Chiba, Japan

References

1. Mirzaa GM, Conway RL, Gripp KW et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-poly microgyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 269–291.
2. Riviere JB, Mirzaa GM, O’Roak BJ et al. De novo germline and postzygotic mutations in *AKT3*, *PIK3R2* and *PIK3CA* cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet* 2012; 44: 934–940.
3. Franke TF. PI3K/Akt: getting it right matters. *Oncogene* 2008; 27: 6473–6488.
4. Tohyama J, Akasaka N, Saito N, Yoshimura J, Nishiyama K, Kato M. Megalencephaly and polymicrogyria with polydactyly syndrome. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 148–151.
5. Liu BA, Jablonowski K, Raina M, Arcé M, Pawson T, Nash PD. The human and mouse complement of SH2 domain proteins – establishing the boundaries of phosphotyrosine signaling. *Mol Cell* 2006; 22: 851–868.
6. Lee JH, Huynh M, Silhavy JL et al. De novo somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly. *Nat Genet* 2012; 44: 941–945.
7. Poduri A, Evrony GD, Cai X et al. Somatic activation of AKT3 causes hemispheric developmental brain malformations. *Neuron* 2012; 74: 41–48.
8. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK et al. A mosaic activating mutation in *AKT1* associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 611–619.

Correspondence:

Dr Kazuyuki Nakamura, MD
Department of Pediatrics
Yamagata University Faculty of Medicine
2-2-2 Iida-nishi
Yamagata 990-9585
Japan
Tel: +81-23-628-5329
Fax: +81-23-628-5331
e-mail: kazun-yamagata@umin.ac.jp



CLINICAL INVESTIGATION

Clinical characteristics of congenital and developmental cataract undergoing surgical treatment

Toshiyuki Nagamoto · Tetsuro Oshika · Takashi Fujikado ·
Tatsuro Ishibashi · Miho Sato · Mineo Kondo ·
Daijiro Kurosaka · Noriyuki Azuma

Received: 24 September 2014 / Accepted: 19 December 2014
© Japanese Ophthalmological Society 2015

Abstract

Purpose To analyze the clinical characteristics of congenital/developmental cataract undergoing surgery.

Methods A mail questionnaire was sent to 49 facilities engaged in surgical treatment of congenital cataracts, and data on preoperative clinical features were collected.

Results Twenty nine facilities reported on 864 eyes of 521 patients with congenital/infantile cataract, ranging in age at initial visit from 0 to 18.8 years (2.6 ± 3.3 years, mean \pm standard deviation). Among the patients, 65.8 % had bilateral cataracts and 34.2 % were unilaterally affected. Family history was found for 22.4 % of cases, of which 98.1 % were bilateral. Family history was positive for 33.1 % of bilateral and 1.3 % of unilateral cases. The most common main complaint was white pupil for 35.7 % of bilateral cases and 32.7 % for unilateral cases.

Concomitant systemic abnormalities were more frequently associated with bilateral cases (31.6 %) than with unilateral cases (16.7 %). Associated ocular diseases, such as strabismus, persistent fetal vasculature, and posterior lenticonus, were more frequently seen among unilateral cases whereas nystagmus was more common among bilateral cases.

Conclusions Among congenital/developmental cataracts, the ratio of bilateral and unilateral cases was approximately 2:1. Almost all patients with a family history of congenital cataract were bilateral. Initial visits to a physician were rather late, 2.6 years from birth; this should be improved.

Keywords Congenital cataract · Developmental cataract · White pupil · Family history · Cataract surgery

T. Nagamoto
Department of Ophthalmology, Kyorin University School
of Medicine, Tokyo, Japan

T. Nagamoto
Nagamoto Eye Clinic, Tokyo, Japan

T. Oshika (✉)
Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine,
University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba,
Ibaraki 305-8575, Japan
e-mail: oshika@eye.ac

T. Fujikado
Department of Applied Visual Science, Osaka University
Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

T. Ishibashi
Department of Ophthalmology, Kyusyu University,
Graduate School of Medicine, Fukuoka, Japan

M. Sato
Department of Ophthalmology, Hamamatsu University School
of Medicine, Shizuoka, Japan

M. Kondo
Department of Ophthalmology, Mie University Graduate School
of Medicine, Mie, Japan

D. Kurosaka
Department of Ophthalmology, Iwate Medical University,
Iwate, Japan

N. Azuma
Department of Ophthalmology and Cell Biology, National
Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Introduction

Although surgical treatment of cataracts in childhood has continued to evolve in economically developed nations [1], overall surgical and visual outcomes for pediatric cataract patients is suboptimum compared with those for adult cataract patients. Because childhood cataracts are a major cause of avoidable blindness [2, 3], early detection and timely treatment of congenital/developmental cataracts are crucial to preventing irreversible visual impairment among children. It is clinically important to analyze the preoperative features of congenital/developmental cataract in detail for planning of comprehensive strategies in tackling childhood cataracts. However, there are few studies of the clinical characteristics of cases with congenital/developmental cataract undergoing surgery [4–7], especially in Asian countries. We conducted a retrospective, mail questionnaire study to investigate the clinical features of congenital/developmental cataracts in Japan.

Patients and methods

A mail survey was sent to 49 facilities known to be conducting surgical treatment of congenital/developmental cataracts in Japan, to enquire about cases operated on between January 2005 and December 2009. Twenty-nine facilities reported on 872 eyes of 526 patients. Among these, patients 20 years of age and older, patients with congenital ectopia lentis, and cases of secondary implantation of an intraocular lens (IOL) were excluded, and data for the remaining 864 eyes of 521 patients were used for the subsequent analysis. Because the exact distinction between congenital and developmental cataract is difficult, both of these clinical entities were included in this study. The study received approval from the institutional review committee of Kyorin University School of Medicine.

Results

Laterality

Among the patients, 65.8 % (343) had bilateral cataracts and 34.2 % (178) were unilaterally affected, so the ratio of bilateral to unilateral cases was approximately 2:1.

Family history of congenital cataracts

Forty-eight cases for which information was not available were excluded, and the remaining 473 patients were analyzed. Family history was found for 22.4 % (106 cases), of which 98.1 % were bilateral cases. Family history was

positive for 33.1 % of bilateral cases and 1.3 % of unilateral cases, which were significantly different from each other (χ^2 test, $p < 0.0001$). The mode of inheritance was not investigated in this study.

Associated systemic diseases

Seventy-seven cases were excluded from the analysis because of lack of clear information about systemic comorbidities. For the remaining 444 patients, 118 cases (26.6 %) had some form of systemic disorder. Prevalence was significantly higher among bilateral cases (93/294, 31.6 %) than among unilateral cases (25/150, 16.7 %) ($p = 0.0007$). When the incidence of individual diseases was studied, mental retardation was significantly more frequent among bilateral than among unilateral cases ($p = 0.004$); other systemic abnormalities were not statistically different between these groups (Table 1).

Associated ocular diseases

Data were not available for several cases. As shown in Table 2, nystagmus was more frequently seen among bilateral than among unilateral cases ($p < 0.0001$) whereas strabismus ($p < 0.0001$), persistent fetal vasculature ($p < 0.0001$), and posterior lenticonus ($p = 0.046$) were significantly more common among unilateral cases.

Main complaints

The most common complaint at the initial visit was white pupil for 34.7 % followed by, in a descending order, poor vision for 23.5 %, strabismus for 12.0 %, cataract diagnosed by a previous physician for 9.1 %, cataract found with other diseases for 5.9 %, nystagmus for 5.7 %, photophobia for 4.3 %, family history for 3.0 %, and poor visual fixation for 1.8 %.

When bilateral and unilateral cases were compared (Table 3), bilateral cases had significantly greater incidence of nystagmus ($p < 0.05$) and family history ($p < 0.05$) whereas unilateral cases were significantly more frequently associated with strabismus ($p < 0.05$).

Age at initial visit

When the patients were first seen by ophthalmologists at the facilities participating in this study, their average age was 2.6 ± 3.3 years (mean \pm standard deviation; range 0 to 18.8 years). The median was 1.2 years and the interquartile range was from 3 months to 3.8 years.

It is reported that to achieve a good visual outcome for congenital unilateral cataracts surgery should be performed before 6 weeks after birth, to minimize the effect of visual

Table 1 Associated systemic disorders

	Bilateral cases (<i>n</i> = 294)	Unilateral cases (<i>n</i> = 150)	<i>p</i> value*
Chromosomal disorder			
Down syndrome	24 (8.2 %)	5 (3.3 %)	n.s.
Others	4 (1.4 %)	3 (2.0 %)	n.s.
Intrauterine infection			
Rubella	2 (0.7 %)	1 (0.7 %)	n.s.
TORCH syndrome	1 (0.3 %)	0	n.s.
Central nervous system abnormality			
Mental retardation	20 (6.8 %)	1 (0.7 %)	<i>p</i> < 0.05
Epilepsy	6 (2.0 %)	1 (0.7 %)	n.s.
Others	9 (3.1 %)	1 (0.7 %)	n.s.
Cardiac anomaly	21 (7.1 %)	1 (0.7 %)	n.s.
Low birth weight	9 (3.1 %)	3 (2.0 %)	n.s.
Others	21 (7.1 %)	10 (6.7 %)	n.s.

* Bilateral and unilateral cases were compared by use of the χ^2 test

n.s. not significant

Table 2 Associated ocular disorders

	Bilateral cases	Unilateral cases	<i>p</i> value*
Strabismus (cases)	78/309 (25.4 %)	79/163 (48.5 %)	<i>p</i> < 0.0001
Nystagmus (cases)	75/307 (24.4 %)	6/150 (4.0 %)	<i>p</i> < 0.0001
Microcornea (eyes)	45/686 (6.6 %)	7/177 (4.0)	n.s.
Nanophthalmos (eyes)	25/686 (3.6 %)	6/177 (3.4 %)	n.s.
Persistent fetal vasculature (eyes)	3/686 (0.4 %)	14/177 (7.9 %)	<i>p</i> < 0.0001
Posterior lenticonus (eyes)	7/686 (1.0 %)	6/177 (3.4 %)	<i>p</i> < 0.05
Others (eyes)	38/686 (5.5 %)	12/177 (6.8 %)	n.s.

* Bilateral and unilateral cases were compared by use of the χ^2 test

n.s. not significant

Table 3 Main complaints at initial visit

Main complaint	Bilateral cases	Unilateral cases	<i>p</i> values*
White pupil	117/328 (35.7 %)	54/165 (32.7 %)	n.s.
Poor vision	70/328 (21.3 %)	46/165 (27.9 %)	n.s.
Cataract diagnosed by previous physician	31/328 (9.5 %)	14/165 (8.5 %)	n.s.
Nystagmus	28/328 (8.5 %)	0	<i>p</i> < 0.05
Strabismus	25/328 (7.6 %)	34/165 (20.6 %)	<i>p</i> < 0.05
Other diseases	22/328 (6.7 %)	7/165 (4.2 %)	n.s.
Photophobia	15/328 (4.6 %)	6/165 (3.6 %)	n.s.
Family history	14/328 (4.3 %)	1/165 (0.6 %)	<i>p</i> < 0.05
Poor visual fixation	6/328 (1.8 %)	3/165 (1.8 %)	n.s.
Unknown	15/343	13/178	

* Bilateral and unilateral cases were compared by use of the χ^2 test

n.s. not significant

deprivation [8]. Likewise, for bilateral cases, the critical period for surgical treatment to achieve optimum orthoptics is reported to be 8 [9], 10 [10], or 14 weeks [11] of age. We defined the critical visual period to be 6 weeks for unilateral cases and 12 weeks for bilateral cases and, following these guidelines, analyzed the patients in our survey. It was found that 15.2 % (25/165 cases) of unilateral cases first visited the physician within 6 weeks and 31.4 % (103/328 cases) of bilateral cases were seen for the first time within 12 weeks after birth.

Main complaints and age at initial visit

The relationship between main complaint and age at the initial visit was analyzed. For unilateral cases, 42.6 % of cases with white pupil and 28.6 % with cataract found with other diseases visited the physician within 6 weeks of birth. No cases with other main complaints were seen within the critical period. Among bilateral cases, the percentage of patients who underwent ocular examination within 12 weeks of birth was 64.3 % with family history of