

2015/0074A

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27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 光広

平成28（2016）年 2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 中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類（現行）	
資料2 難病情報センターホームページ用原稿	
資料3 疫学調査依頼状	
資料4 患者調査票	
資料5 疫学調査送付文献リスト	
資料6 疫学調査まとめ（患者背景、神経症状、頭部画像所見、医療福祉政策の取得内容、自由記載）	
資料7 中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類（改訂）	

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	31
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	34
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

平成27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 昭和大学医学部小児科学講座 講師

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。過去に国内で報告された症例の診療科責任者 90 施設に疫学調査票を送付し、有効回答の得られた 28 施設 51 例について、現行の診断基準と重症度分類の妥当性を検証した。なんらかの眼所見は全例に、神経所見は 39 例に、内分泌所見は 44 例に認められ、眼症状、神経症状、内分泌症状の三徴候が認められる例は 27 例であった。総合的な重症度分類は、重症が 40 例、中等症が 3 例、軽症が 5 例であった。診断基準については現行の基準で妥当と考えられた。重症度分類については、現行では重症度分類から漏れている併発症のない大島分類 10-16 および併発症のある大島分類 21 を軽症に加えることが妥当と考えられた。

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

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。

平成26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、国内で135症例が確認された。また、眼症状、神経症状、内分泌症状毎に重症度分類を作成した。本研究による成果は、平成27年度に小児慢性特定疾病、指定難病の診断基準、重症度分類として利用された(資料1, 2)。ただし、文献は会議録が主体で、病歴や症状、検査所見については不明な項目が多く、さらに詳細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。また、小児慢性特定疾病および指定難病の指定によって、国内の患者実数は概ね把握できる体制が整ったが、臨床調査個人票は重症度判定を主目的としており、原因や病態、詳細な病状把握のためには主治医への疫学調査が必要であると考えられた。以上の理由から、過去に学会等で症例報告を行った施設に詳細な実態調査を依頼し、前年度作成した診断基準と重症度分類の妥当性を検討する。

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

B. 研究方法

昨年度の調査で明らかにされた過去の報告

症例（検索文献数160件、重複や総説を除く93文献）から、施設の現住所が確認できた90文献の診療科責任者宛てに疫学調査表を送付した（資料3、5）。

調査項目（資料4）

疫学調査用の調査項目選定は、前年度の文献調査で用いた調査票（1. 診断名、2. 患者背景、3. 眼症状、4. 神経症状、5. 内分泌症状、6. 検査所見、7. 頭部画像所見、8. 自由記載欄）をベースに、研究班員間で再検討し、以下の内容を変更した。

5. 内分泌症状

初発症状のチェック項目に「思春期早発症」を追加した。

新たに、8. 医療・福祉施策の取得内容

小児慢性特定疾病 指定難病 身体障害者手帳 療育手帳 特別児童扶養手当 障害児福祉手当 特別障害者手当 経過的福祉手当 障害者年金 他（自由記載）

を追加した。

回答の入力は、FileMaker Pro™を用いた入力フォーマットを作成し、Web上のサーバー（Fmhost.jp）に入力・閲覧ができるようにした。

眼症状については研究分担者の佐藤が、内分泌症状については研究分担者の田島が、患者背景、神経症状、頭部画像所見、医療福祉政策の取得内容、自由記載については、研究代表者の加藤が調査結果をまとめ、診断基準と重症度分類の妥当性について検討した。

【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

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」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、平成26年10月20日に山形大学医学部倫理審査委員会（受付番号278）、平成27年7月1日に昭和大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査（申請番号 第220号）の承認を受けた。

C. 研究結果

30施設（回収率30%）から返事あり、うち報告が古く症例が不明の2施設2例を除き、28施設51例の回答について検討した。

患者背景、神経症状、頭部画像所見、医療福祉政策の取得内容、自由記載についてのまとめを資料6に示す。

診療科は小児科からの報告が多く、眼科が7施設であった。何らかの家族歴を7例に認められたが、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、平均24.9歳（17-42歳）で19歳以下が4例であった。妊娠中のエピソードは3例にしか認められず、41例には明らかなエピソードはなかった。在胎週数、出生時体重は正常範囲内であった。出生時頭囲は30cm未満の症例（40週24cm, 30週26.5cm, 35週27.5cm）が3例みられた。16例に口唇裂/口蓋裂、特異顔貌などの併発奇形を認めた。

神経症状は39例に認められたが、11例は神経症状の併発はなかった。神経、眼、内分泌の3つの症状が認められる例は27例、内分泌症状を欠き神経症状と眼症状のみの例は7例、眼症状を欠き神経症状と内分泌症状のみの例は0例であった。神経症状が新生児期に出現した7例中6例は眼症状であり、てんかん発作により新生児期に発症した1例も小眼球により眼症状が新生児期に発見されていた。また、眼症状が乳児期に発症した24例の中で神経症状が新生児期に認められた例はなかった。

さらに、眼症状が幼児期以降に認められた 6 例では、神経症状が新生児期・乳児期に認められた例はなく、眼症状と神経症状の発症時期は相関していた。眼症状の発症時期を新生児期と乳児期に分けると発達知能レベルの分布に差はみられないが、眼症状が幼児期以降に発症した群では発達・知能レベルが重度・最重度の例はなかった。てんかん発作を伴う 19 例では発達・知能レベルが重度・最重度が 9 例、中等度が 5 例、軽度は 1 例（不明が 4 例）だったのに対し、てんかん発作を伴わない 21 例では、発達・知能レベルが重度・最重度が 6 例、中等度が 1 例、軽度が 2 例、正常が 7 例（不明が 5 例）で、てんかん発作と発達・知能レベルは相関していた。

画像所見では、透明中隔に異常のない症例は 13 例あったが、そのうち 11 例に下垂体の画像異常を認め、残り 2 例には脳梁菲薄化を認め、全例で何らかの頭蓋内正中構造の異常を認めた。大脳皮質形成異常の併発例は 20 例で、発達・知能レベル、運動機能異常、てんかん発作の併発とは相関していたが、眼症状や内分泌症状との相関は認められなかった。神経症状がない 11 例で大脳皮質形成異常併発例はなかった。ただし、7 例に透明中隔欠損を認め、1 例に脳梁菲薄化を認めた。

中隔視神経形成異常症の指定難病重症度分類について、神経症状に関する「重症児に関する大島分類」（以下、大島分類）と「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」（以下、てんかん障害等級）の解析結果を以下に示す。大島分類 1-4 は 9 例、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例は 3 例、てんかん障害等級 1 級相当の発作は 4 例（3 例は大島分類 3-4 に該当）で、指定難病重症度分類の重症は合計 13 例であった。大島分類 5-9 は 3 例（3 例とも併発症状あり）、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例は 2 例、てんかん障害等級 2 級相当の発作は 4 例（1 例は大島分類 1 に該当）で、指定難病重症度分類の中等症は合計 4 例であった。大島分類 17-20 もしくは大島分類 22-25 は 2 例（1 例はてんかん障害等級 1 級相当）、てんかん障害等級 3 級相当の発作は 6 例（2 例は大島分類 2 に該当、1 例は大島分類 6 に該当、1 例は大島分類 19 に該

当）で、指定難病重症度分類の軽症は合計 5 例であった。内分泌症状の重症度分類では、重症が 7 例、中等症が 21 例、軽症が 10 例であった。眼症状の重症度分類では、重症が 20 例、中等症が 7 例、軽症が 8 例であった。重症度分類を評価できた 48 例の三症状を統合した総合的な重症度分類は、重症が 40 例、中等症が 3 例、軽症が 5 例であった。

小児慢性特定疾病もしくは指定難病の取得者は 28 名で、不明を除く 7 名は取得していなかった。ただし、その 7 名も身体障害者手帳もしくは特別障害者手当を取得・受給していた。

D. 考察

国内の学会や研究会等で報告された症例の診療科責任者 90 施設に、報告の書誌事項を明示して疫学調査票を送付し、有効回答の得られた 28 施設 51 例について、現行の診断基準と重症度分類の妥当性を検証した。

患者背景としては、眼症状の併発率が最も高いが、小児科からの報告が多かった。眼症状の発症は新生児もしくは乳児期が多く、その後も神経症状や内分泌症状など全身の系統管理が必要なことを反映して小児科を主治医としている場合が多いと考えられた。ただし、三徴候のなかでは眼症状の併発率が最も高く、眼科と連携して診療を行う必要がある。

今回の調査では男性に多い傾向がみられたが、前年度の調査では性差は認められず、前年度同様に全例孤発例であり、家族性発症の可能性は低いと考えられた。染色体異常例はなく、原因遺伝子解析が行われた 12 例中 1 例に *HESX1* 変異が認められた。19 歳以下の若年出産が 4 例、出生時頭囲が 30cm 未満の小頭症が 3 例、三徴候以外の併発奇形を 16 例に認め、口唇口蓋裂が 7 例と比較的特徴的であったが、その他に特徴的な所見はなく、原因は多様であることが推測された。

前回の調査同様に、神経症状の幅は正常から大島分類 1 の重症児まで幅が広く、神経症状単独で診断することは困難と考えられた。現行の神経所見の診断基準は、「透明中隔欠損を認める」であるが、透明中隔に異常のない症例が 13 例あった。しかし、全例で何らかの頭蓋内正中構造の異常を認め、眼症状と内分泌症状を併発し、重症度が不明の 2 例を除き

11 例中 10 例は重症と判断されており、神経症状に関する現行の診断基準は妥当と考えられた。

重症度に関して、重症例は神経症状は 13 例、眼症状が 20 例、内分泌症状が 7 例で、単独徴候で重症と判断された症例は 23 例、三徴候を統合して重症と判断された症例は 40 例であった。二徴候以上の併発を診断基準としており、重症例が単独徴候より増加することは予想されたが、単独での重症例の多くは眼症状であることが明らかにされた。今回の調査では該当例はなかったが、現行では併発症のない大島分類 10-16 および併発症のある大島分類 21 の群が重症度分類から漏れている。眼症状と内分泌症状の併発によっては重症と判定される可能性があり、併発症のない大島分類 10-16 および併発症のある大島分類 21 を神経症状の軽症に加えることが望ましいと考えられた。

E. 結論

昨年度作成した中隔視神経異形成症（形成異常症）の診断基準は妥当である。重症度分類に関しては重症例の判定は妥当であるが、軽症例の判定から漏れる可能性がある群を重症度分類に包含することが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果発表

1. 論文発表

- 1) Kato M. Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias. *Front Neurosci* 9:e1-8, 2015.
- 2) Miya F, Kato M, Shiohama T, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Boroevich KA, Kosaki K, Kanemura Y, Tsunoda T. A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. *Sci Rep* 5:9331, 2015.
- 3) Saitsu H, Akita T, Tohyama J, Goldberg-Stern H, Kobayashi Y, Cohen R, Kato M, Ohba C, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N. De novo *KCNB1* mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. *Sci Rep* 5:15199, 2015.
- 4) Yokoi S, Ishihara N, Miya F, Tsutsumi M, Yanagihara I, Fujita N, Yamamoto H, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Kojima S, Saitoh S, Kurahashi H, Natsume J. TUBA1A mutation can cause a hydranencephaly-like severe form of cortical dysgenesis. *Sci Rep* 5:15165, 2015.
- 5) Miyagawa T, Toyoda H, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Ikegami A, Wada Y, Takami M, Fujimura Y, Tamura Y, Omata N, Masuya Y, Kondo H, Moriya S, Furuya H, Kato M, Kojima H, Kashiwase K, Saji H, Khor S-S, Yamasaki M, Ishigooka J, Wada Y, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Kuroda K, Kume K, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, Tokunaga K. An association analysis of *HLA-DQB1* with narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia with/without long sleep time in a Japanese population. *Human Genome Variation* 2:15031, 2015.
- 6) Negishi Y, Miya F, Hattori A, Mizuno K, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in *NFLA* causes brain malformation and urinary tract defects. *Human Genome Variation* 2:15007, 2015.
- 7) 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* 88:288-292, 2015.
- 8) Ohba C, Kato M, Takahashi N, Osaka H, Shiihara T, Tohyama J, Nabatame S, Azuma J, Fujii Y, Hara M, Tsurusawa R, Inoue T, Ogata R, Watanabe Y, Togashi N, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N. De novo *KCNT1* mutations in early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 56:e121-128, 2015.
- 9) Nakashima M, Saitsu H, Takei N, Tohyama J, Kato M, Kitaura H, Shiina M, Shirozu H, Masuda H, Watanabe K, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Zheng Y, Sato T, Takebayashi H, Ogata K, Kameyama S, Kakita A, Matsumoto N. Somatic Mutations in the *MTOR* gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol* 78:375-386, 2015.

- 10) Kobayashi Y, Tohyama J, Kato M, Akasaka N, Magara S, Kawashima H, Ohashi T, Shiraishi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. High prevalence of genetic alterations in early-onset epileptic encephalopathies associated with infantile movement disorders. *Brain Dev* 10.1016/j.braindev.2015.09.0112015.
- 11) Nakamura K, Inui T, Miya F, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Tsunoda T, Kosaki K, Tanaka S, Kato M. Primary microcephaly with anterior predominant pachygyria caused by novel compound heterozygous mutations in *ASPM*. *Pediatr Neurol* 52:e7-8, 2015.
- 12) Harada A, Miya F, Utsunomiya H, Kato M, Yamanaka T, Tsunoda T, Kosaki K, Kanemura Y, Yamasaki M. Sudden death in a case of megalencephaly capillary malformation associated with a de novo mutation in *AKT3*. *Childs Nerv Syst* 31:465-471, 2015.
- 13) Ohba C, Shiina M, Tohyama J, Haginoya K, Lerman-Sagie T, Okamoto N, Blumkin L, Lev D, Mukaida S, Nozaki F, Uematsu M, Onuma A, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Kato M, Ogata K, Saitsu H, Matsumoto N. *GRIN1* mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders. *Epilepsia* 56:841-848, 2015.
- 14) Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyama S, Honda R, Saito Y, Itoh M, Kakita A, Sugai K, Otsuki T, Kato M, Natsume J, Watanabe K. Two siblings with cortical dysplasia: Clinico-electroencephalographic features. *Pediatr Int* 57:472-475, 2015.
- 15) Miyagawa T, Toyoda H, Hirataka A, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Imai M, Fujimura Y, Tamura Y, Ikegami A, Wada Y, Moriya S, Furuya H, Kato M, Omata N, Kojima H, Kashiwase K, Saji H, Khor SS, Yamasaki M, Wada Y, Ishigooka J, Kuroda K, Kume K, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, Tokunaga K. New susceptibility variants to narcolepsy identified in HLA class II region. *Hum Mol Genet* 24:891-898, 2015.
- 16) Takeshita S, Higuchi M, Suyama M, Koide W, Maki K, Ushijima K, Ban K, Saito M, Kato M, Saitoh S. Novel *DCX* mutation-caused lissencephaly in a boy and very mild heterotopia in his mother. *Pediatr Int* 57:321-323, 2015.
- 17) Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, Gaik-Siew C, Miyata R, Rener-Primec Z, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. *SPTAN1* encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes. *J Hum Genet* 60:167-173, 2015.
- 18) Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. *De novo* *EEF1A2* mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behaviors and epilepsy. *Clin Genet* 87:356-361, 2015.
- 19) Inui T, Kobayashi T, Kobayashi S, Sato R, Endo W, Kikuchi A, Nakayama T, Uematsu M, Takayanagi M, Kato M, Saitsu H, Matsumoto N, Kure S, Haginoya K. Efficacy of long term weekly ACTH therapy for intractable epilepsy. *Brain Dev* 37:449-454, 2015.
- 20) 加藤光広. てんかんの遺伝型と分子病態. *最新医学* 70:33-39, 2015.
- 21) 加藤光広. 新生児・乳児てんかん性脳症. *医学のあゆみ* 253:555-560, 2015.
- 22) 加藤光広. 滑脳症. *クリニカルニューロサイエンス* 33:390-393, 2015.
- 23) 阿部暁子, 加藤光広. 【画像診断-はじめに何をどう読むか?】 頭部 反復するけいれん. *小児内科* 47:819-825, 2015.
- 24) 中村和幸, 加藤光広. 【けいれん性疾患の最新の治療】 最近の進歩 原因遺伝子の解明から新しい治療薬の開発へ. *小児科診療* 78:253-258, 2015.
- 25) 加藤光広. 小児の神経疾患に関する最近の話題 原因遺伝子の解明進む. 鈴木匡子編, 脳を知る. 山形: 山形大学出版会:88-89, 2015.
- 26) 加藤光広. 小脳低形成を伴う滑脳症. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編, 臨床てんかん学. 東京: 医学書院:442-443, 2015.
- 27) 加藤光広. 脳室周囲結節状異所性灰白質. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編, 臨床てんかん学. 東京: 医学書院:441-442, 2015.
- 28) 加藤光広. 皮質下帯状異所性灰白質. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編, 臨床てんかん学. 東京: 医学書院:440-441, 2015.
- 29) 加藤光広. Miller-Dieker 症候群. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編, 臨床てんかん学. 東京: 医学書院:439-440, 2015.
- 30) 加藤光広. Aicardi 症候群. 兼本浩祐, 丸栄

一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編, 臨床てんかん学. 東京: 医学書院:438-439, 2015.

2. 学会発表

- 1) 加藤光広: 脳形成障害の分子診断. シンポジウム 7: 脳形成障害の臨床、画像、病理、遺伝子の最新の知見. 第 57 回日本小児神経学会学術集会: 大阪 2015 年 5 月 28-30 日 (招待講演)
- 2) 加藤光広: 中枢神経系の発生異常の見分け方. 実践教育セミナー1: 小児科医のための神経画像 2015. 第 57 回日本小児神経学会学術集会プレコングレス: 大阪 2015 年 5 月 27 日 (招待講演)
- 3) 原田敦子, 金村米博, 宮冬樹, 才津浩智, 山中巧, 埜中正博, 西山健一, 岡本伸彦, 宇都宮英綱, 加藤光広, 斎藤伸治, 角田達彦, 藤井幸彦, 松本直通, 山崎麻美: PI3K-AKT-mTOR シグナル伝達系の遺伝子変異を認める巨脳症の臨床像. 第 57 回日本小児神経学会学術集会: 大阪 2015 年 5 月 28-30 日
- 4) 青木倉揚, 須藤陽介, 沼倉周彦, 中村和幸, 加藤光広, 赤羽和博: 新生児期の症候性低血糖が診断の契機となった中隔視神経形成異常症の 1 例. 第 99 回日本小児科学会山

形地方会: 山形 2015 年 5 月 24 日

- 5) 加藤光広: 大田原症候群と点頭てんかんの遺伝学的成因について. 第 45 回中国・四国点頭てんかん研究会: 岡山 2015 年 3 月 21 日 (招待講演)
- 6) 加藤光広: 脳形成異常とてんかんの分子病態-構造異常と機能異常の遺伝的関連性. 大阪大学医学部セミナー: 吹田 2015 年 4 月 17 日 (招待講演)
- 7) 加藤光広: 小児神経における遺伝医学の進展-診断・病態・治療. 第 233 回大阪府立母子保健総合医療センター臨床研究セミナー: 和泉 2015 年 4 月 16 日 (招待講演)

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診断基準と重症度分類（現行）

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の症状であるが、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

資料2 難病情報センターホームページ原稿

1) 一般利用者向け（患者・家族等）「病気の解説」

① 「中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群」とはどのような病気ですか

中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群は、眼の神経が生まれつき萎縮していて視力が弱かったり、いくつかのホルモンが十分に作れないためホルモン分泌不全症状（例えば成長ホルモン分泌不全だと低身長）がある疾患です。画像検査では脳の真ん中の構造である透明中隔や脳梁という部分が欠けていることがあります。

これらの特徴がすべて揃うものが典型例ですが、典型例は全体の30%程度であり、すべて揃わないことの方が多いです。

「中隔視神経形成異常症」とも呼ばれることがあります。

② この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

日本における正確な患者数は不明ですが、論文や学会等でこれまでに135名が報告されています。海外のデータで出生数1万人に対し1人という報告があります。

③ この病気はどのような人に多いのですか

生まれつきの疾患なので中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群になりやすい体質というようなものはありません。

④ この病気の原因はわかっているのですか

若年出産や、母体の喫煙・飲酒・薬物摂取といった環境因子の影響が推測されています。

HESX1、*SOX2*などの遺伝子異常が報告されていますが、多くは原因不明です。

⑤ この病気は遺伝するのですか

家族例の報告もあり、遺伝子異常も報告されていますが、多くは原因不明の孤発例（遺伝性が明らかでないもの）であり、遺伝子異常も両親には認められない突然変異ですので、遺伝性は小さいと考えられます。

⑥ この病気ではどのような症状がおきますか

視力が弱く、眼振などもみられることがあります。また、様々なホルモン分泌不全症状、具体的には低身長や低血糖、徐脈、多尿などの症状があらわれることもあります。また軽度から重度まで様々な程度の知的障害や運動発達の遅れがあり、てんかん発作を起こすこともあります。

⑦ この病気にはどのような治療法がありますか

疾患の根本的な治療法はありませんが、低身長などのホルモン分泌不全症状は、その足りないホルモンを補充することによって軽快します。てんかんを合併した場合は、抗てんかん薬による治療を行います。また、発達遅滞の程度に応じて療育やリハビリテーションを行う場合もあります。

⑧ この病気はどのような経過をたどるのですか

目の症状や発達の遅れで気付かれることが多く、ホルモン分泌不全症状は思春期以降に出現することがあります。発達、特に運動発達に関しては運動リハビリテーションなどで促進できることがあります。

⑨ この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

ホルモン分泌不全があり副腎皮質ホルモンを補充している人は、感染症にかかったり、熱を出したり、手術など大きいストレスがかかるような状況の時は、補充している副腎皮質ホルモンの増量が必要です。

⑩ この病気に関する資料・リンク（注1）

2) 一般利用者向け「FAQ よくある質問と回答」

Q. 診断のために MRI 検査が必要だと言われました。MRI 検査で何がわかりますか？

A. 診断に必要な所見、具体的には視神経低形成の所見や脳の正中構造異常（透明中隔欠損・脳梁欠損・視交叉低形成）が確認できます。また、合併症として皮質形成異常が確認できることもあります。

3) 医療従事者向け「診断・治療指針」

1) 概要

a. 定義

視神経低形成、視床下部性の下垂体機能低下症、中枢神経系の正中構造形成異常を3主徴とし、2主徴以上を満たす例を本症とする。

b. 疫学

本邦における患者数は不明だが、2014年8月までに135例が学会、論文等で報告されている（平成26年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「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」総括・分担研究報告書）英国では出生数1万人に対し1人という報告がある。

c. 病因・病態

一部の症例で *HESX1*、*SOX2* などの遺伝子変異が報告されているが、多くは原因不明の孤発例である。

若年出産や、母体の喫煙・アルコール曝露・薬物摂取といった胎生期の環境因子の影響が推測されている。

d. 症状

視神経低形成によって視力障害や眼振が認められる。下垂体機能低下症としては、新生児期から低血糖、徐脈、活気不良などの下垂体機能低下症状を示す場合や、成長とともに低身長などの成長障害がみられる場合がある。

視神経低形成は片側性もしくは両側性で、約80%の症例に認められる。下垂体機能低下症は44～81%に認められ、視床下部性と考えられている。下垂体機能低下症状の中では、成長ホルモン分泌不全による低身長が最も多く、次いで甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌不全による甲状腺機能低下症状や、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌不全による副腎皮質機能低下症状が認められる。透明中隔欠損は28～60%の症例に認められ、他に脳梁欠損、視交叉低形成など正中脳構造の異常が大多数に認められる。

発達に関しては、軽度から重度まで様々な程度の知的障害や運動発達遅滞を伴う。皮質形成異常の合併も報告されているが、てんかんの発症率との因果関係は不明である。

e. 治療

本疾患の根本的な治療法はない。低身長などのホルモン分泌不全症状は、ホルモン補充により症状の軽快が見込まれる。

合併症にてんかんがある場合には、主として抗てんかん薬の薬剤治療が行われる。

f. ケア

成長に伴って言語療法、運動療法などの機能訓練を要する場合がある。発達障害に対しては認知行動療法などが行われることがある。

g. 食事・栄養

基本的に食事制限はないが、重度の精神運動発達遅滞を伴う場合で経口摂取が不可能な場合は経管栄養を導入する。

h. 予後

病変は非進行性である。下垂体機能低下症についてはホルモン補充療法が奏効し内分泌学的な予後はよいが、重度の精神運動発達遅滞を伴う場合は栄養や呼吸等の合併症によって生命予後に関わることもある。

2) 診断

①診断基準

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

②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

3) 治療 治療指針

根本的な治療法はないが、内分泌症状にはホルモン補充療法が奏効する。

4) 鑑別診断

Aicardi 症候群：脳梁欠損、大脳皮質形成異常、スパズム発作を主体とするてんかん発作、網脈絡膜異常を特徴とし、患者の多くは女児である。

無眼球症・小眼球症：先天的に眼球の形成不全を呈し、視神経も低形成をきたす。透明中隔欠損、内分泌症状は伴わない。

5) 最近のトピックス

特記事項なし。

6) 本病名の関連資料・リンク (注2)

- 1、小児慢性特定疾病情報センターホームページ内：中隔視神経形成異常症（ドモルシア（De Morsier）症候群） http://www.shouman.jp/details/11_3_7.html
- 2、 **OMIM # 182230 SEPTOOPTIC DYSPLASIA**
<http://www.omim.org/entry/182230>
- 3、 Fard MA, et al. Septo-optic dysplasia. Ped Endocrinol Rev 8:18-24, 2010.
- 4、 温井めぐみ. Septo-optic dysplasia 小児例に関する画像的検討. 脳と発達 43(1), 5-9, 2011-01-01
- 5、 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「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」総括・分担研究報告書

2015年11月

《施設名》 《診療科》
診療科責任者様

平成27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（H27・難治等(難)-一般-007）」班

研究代表者	加藤光広	（昭和大学医学部小児科講師）
研究分担者	佐藤美保	（浜松医科大学眼科病院教授）
研究分担者	田島敏広	（北海道大学大学院小児科学講師）
研究分担者（疫学調査担当）	川村 孝	（京都大学健康科学センター長）

中隔視神経異形成症（中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群） の全国疫学調査の依頼

拝啓

深秋の候、貴科には益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

私どもは平成26年度から厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の交付を受け中隔視神経異形成症（中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群）の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究を行っております。初年度は、これまで国内で論文、学会等で報告された同疾患の文献情報160件に基づき、研究班の班員（研究分担者3名・研究協力者12名）による討議を繰り返し、診断基準と重症度分類を作成し、平成27年7月から同疾患が、小児慢性特定疾病および指定難病に新たに指定される運びとなりました。国内での報告の多くは学会・研究会での発表が主体であり、160件の文献の多くは抄録のみのため、同疾患の実態は十分明らかになっておりません。小児慢性特定疾病および指定難病の臨床調査個人票は重症度判定を主目的としており、原因や病態、詳細な病状把握のためには主治医の先生方への疫学調査が必要です。当初、国内の全医療機関を対象とした層化無作為抽出による実数調査と二次調査による実情調査を予定しておりましたが、予算の都合上、過去に症例を報告された施設に調査をお願いさせていただくことになりました。

貴施設における報告は以下の通りです。

発表者：《Author》

題名：《題名》

報告もしくは抄録掲載雑誌：《Journal》

掲載年：《Year》

御報告から年月が経過しており、既に患者様の転院や、主治医の異動・交代が行われている症例もあるかと存じますが、診療記録をご参考にご協力のほどお願い申し上げます。報告された症例以外にも、同疾患の症例がございましたら、あわせてご協力のほどお願い申し上げます。

ご多忙のところ恐縮ではございますが、患者調査票にご記入いただき、12月10日（木）までにご返送いただきますようお願い申し上げます。

なお、本研究は、日本小児眼科学会、日本小児内分泌学会、日本小児神経学会共同研究支援委員会（14-05）の認定を受けております。この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

当調査の趣旨をご高察の上、なにとぞご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

問い合わせ先：

「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」班事務局
〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8 昭和大学医学部小児科学講座
Tel:03-3784-8565 Fax:03-3784-8362 E-mail: ktmt-hro@umin.ac.jp

資料4 患者調査票

中隔視神経異形成症（中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群） 患者調査

施設地区（北海道・東北・関東・甲信越・中部・北陸・関西・中国・四国・九州）

施設名： _____ 診療科 小児科 眼科 内科 他（ _____ ）

記入者名： _____

患者の生年月： _____年 _____月 患者の名字イニシャル： _____ 症例対応番号： _____
（問い合わせをする場合がありますので、各施設で氏名等との対応表を保管してください。）

項目によっては複数選択も可能です

1. 診断名

中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia: SOD) その他（ _____ ）

2. 患者背景

性別 男 女 下記現症の最終診察時年齢 _____歳 _____か月

家族歴 なし 不明 あり（ _____ ）

患者出生時の父の年齢（ _____ ）歳 不明、患者出生時の母の年齢（ _____ ）歳 不明

胎生期 異常なし 糖尿病 高血圧 胎内感染 喫煙 飲酒 薬物 その他（ _____ ）

周産期 満期産 早産 不明 在胎 _____週、体重 _____g、頭囲 _____cm

新生児仮死： なし あり 不明

先天奇形 なし 特異顔貌 高口蓋 顎関節拘縮 内反足 関節拘縮 不明

その他（ _____ ）

3. 眼症状

なし あり

発症年齢 幼児期以降 _____歳 乳児期 _____か月 新生児期 _____日 不明

初発症状 眼振 斜視 追固視不良 指眼現象 健診で指摘 小眼球

視神経の状態 右 正常 低形成 萎縮 左 正常 低形成 萎縮

視力 右 正常 ≥0.3 0.02～0.3 手動弁～0.01 光覚あり 光覚なし

左 正常 ≥0.3 0.02～0.3 手動弁～0.01 光覚あり 光覚なし

4. 神経症状

なし あり

発症年齢 幼児期以降 _____歳 乳児期 _____か月 新生児期 _____日 不明

初発症状 眼症状（上記） 発達遅滞 てんかん発作 その他（ _____ ）

現在の診断 知的障害 脳性麻痺 てんかん 自閉症 その他（ _____ ）

発達・知能レベル 正常 境界 軽度 中度 重度 最重度 不明

行動異常 多動 自閉 自傷 睡眠障害 その他（ _____ ）

運動機能 正常 走る 独歩 支持歩行 独座 常時臥床 不明

てんかん発作 なし あり 発症（ _____ ）歳（ _____ ）か月 不明

てんかん発作型 全般発作 部分発作 スパズム発作 不明 その他（ _____ ）

てんかん発作頻度 1年以上なし 年数回 月数回 週数回 毎日数回 毎時数回 不明

不明

呼吸障害 なし 不明 頻回の呼吸器感染 吸引必要 酸素使用 気管切開 人工呼吸器使用 その他（ _____ ）

摂食障害 なし 不明 軟食（乳児除く） 経管栄養 胃・腸瘻 その他（ _____ ）