

5. 内分泌症状

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 呼吸障害 低血糖 病的黄疸 体重増加不良／哺乳不良 低身長 多飲・多尿

小陰茎／停留精巣 二次性徴の欠如／遅れ 思春期早発症状 その他 ( )

6. 検査所見

染色体異常 未施行 なし あり 所見 ( )

遺伝子変異 未施行 なし HESX1 SOX2 SOX3 その他の遺伝子 ( )

内分泌機能検査 未施行 異常なし 分泌低下 (GH TSH LH/FSH ACTH AVP (ADH))

分泌亢進(GH TSH LH/FSH ACTH AVP (ADH) 思春期早発)その他 ( )

7. 頭部画像所見

透明中隔 異常なし 欠損 低形成 嚢胞 その他 ( )

脳梁 異常なし 欠損 菲薄化 肥厚 その他 ( )

脳梁の欠損・菲薄化・肥厚の部位 全部 吻部 膝部 体部 膨大部

視床下部・下垂体 異常なし 下垂体前葉低形成または無形成 Invisible Stalk 下垂体後葉 T1 画像で同定不能または異所性後葉 その他 ( )

大脳皮質 異常なし 小頭 厚脳回 多小脳回 異所性灰白質 裂(孔)脳症 脳室拡大 水頭症 その他 ( )

皮質異常の部位 全体 半球性 領域性 多領域性 シルビウス裂近傍

(多)領域性の場合(部位1) 前頭葉 頭頂葉 後頭葉 側頭葉 不明

多領域性の場合(部位2) 前頭葉 頭頂葉 後頭葉 側頭葉 不明

多領域性の場合(部位3) 前頭葉 頭頂葉 後頭葉 側頭葉 不明

その他の脳形成異常 なし あり ( )

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 ( )

9. その他 (診断や治療・ケアにおいて、経済社会面を含めて困難に感じたことなどを、ご自由にご記載下さい。)

[ ]

ご協力ありがとうございました。

資料5 疫学調査送付文献リスト

| 番号 | 筆頭著者もしくは責任著者 | 題名  | 雑誌名                     | 出版年  | 症例数 |
|----|--------------|---|-------------------------|------|-----|
| 1  | 石原 睦夫        | 下垂体性小人症を伴う視神経形成不全 (Kaplan-Grumbach-Hoyt 症候群, 又は DeMorsier 症候群) (英語)           | Endocrinologia Japonica | 1983 | 1   |
| 2  | 行実 成徳        | Septo-optic dysplasia の2例   | 日本小児科学会雑誌               | 1987 | 2   |
| 3  | 遠藤 満智子       | Septo-optic dysplasia に部分尿崩症と肥満を伴った1例   | 日本小児科学会雑誌               | 1988 | 1   |
| 4  | 岡本 伸彦        | de Morsier 症候群 (Septo-Optic-Pituitary Dysplasia) の1例                          | 小児科臨床                   | 1988 | 1   |
| 5  | 赤対 史郎        | 低身長と性腺機能不全を伴う Septo-Optic Dysplasia に GH 治療および LHRH 間欠投与療法を施行し有効であった一例        | 日本内分泌学会雑誌               | 1989 | 1   |
| 6  | 野崎 秀次        | Septo-optic dysplasia における下垂体 MRI 所見  | 脳と発達                    | 1989 | 1   |
| 7  | 横沢 正人        | Septo-Optic-Pituitary Dysplasia の1例   | 臨床小児医学                  | 1990 | 1   |
| 8  | 福富 崇能        | 脳梁欠損, Empty sella および下垂体機能低下症を合併した Septo-Optic-Pituitary Dysplasia の亜型        | 福岡医学雑誌                  | 1990 | 1   |
| 9  | 鍋谷 まこと       | 新生児期に低血糖および遷延性黄疸を認めた Septo-optic-dysplasia の1男児例                              | Pharma Medica           | 1992 | 1   |
| 10 | 荒木 久美子       | 巣状系球体硬化症から慢性腎不全となった Septo-optic dysplasia (先天性小眼球症と成長ホルモン欠損による低身長) とされる思春期女子例 | 思春期学                    | 1994 | 1   |
| 11 | 小林 利恵        | Septo-optic Dysplasia の1例   | 日本眼科紀要                  | 1994 | 1   |
| 12 | 東 淑江         | 低身長, 性腺機能低下症, 知能発育遅滞, 尿崩症などを伴った Septo-Optic-Pituitary-Dysplasia の一例           | 日本内分泌学会雑誌               | 1996 | 1   |
| 13 | 竹谷 健         | SIADH を契機に発見された Septo-Optic Dysplasia の1例                                     | 日本小児科学会雑誌               | 1997 | 1   |
| 14 | 越元 佳郎        | Septo-optic dysplasia の1例   | 日本医学放射線学会雑誌             | 1997 | 1   |
| 15 | 三宅 睦子        | Septo-optic-pituitary dysplasia の1症例  | 臨床眼科                    | 1997 | 1   |
| 16 | 白橋 幸枝        | Septo-Optic Dysplasia の2例   | 眼科臨床医報                  | 1997 | 2   |
| 17 | 古城 真秀子       | 中隔視神経異形成 (septo-optic dysplasia, SOD) の2例 (英語)                                | Endocrine Journal       | 1998 | 2   |
| 18 | 今井 一秀        | Septo-optic dysplasia の3例の臨床 視床下部-下垂体機能の検討                                    | 日本小児科学会雑誌               | 1998 | 3   |
| 19 | 西田 千嘉子       | 視神経萎縮が片側性であった Septo-optic dysplasia の1例                                       | 臨床放射線                   | 1998 | 1   |
| 20 | 島津 典子        | Septo-optic dysplasia の画像診断   | 日本小児放射線学会雑誌             | 1998 | 1   |
| 21 | 藤田 尚代        | Septo-optic dysplasia sequence の1例  | 日本小児科学会雑誌               | 1998 | 1   |
| 22 | 鈴木 康浩        | Septo-optic dysplasia の1例   | 脳と発達                    | 1998 | 1   |
| 23 | 澤田 浩武        | 成長ホルモン単独欠損を伴った Septo-optic-dysplasia の男児例                                     | Pharma Medica           | 1999 | 1   |
| 24 | 蓮見 壽史        | 脳の構造異常を伴わない Septo-Optic Dysplasia の1例 内分泌学的検査を中心に                             | 共済医報                    | 1999 | 1   |
| 25 | 佐藤 哲也        | 中枢性尿崩症を合併した Septo-Optic Dysplasia の乳児例  | 日本小児科学会雑誌               | 2000 | 1   |

|    |                     |  |                                  |      |   |
|----|---------------------|--|----------------------------------|------|---|
| 26 | 岡本 浩之               | 眼球異常運動を主訴に発見された septo-optic dysplasia の1例  | 日本小児科学会雑誌                        | 2000 | 1 |
| 27 | 山田 謙一               | Septo-optic dysplasia における睡眠と内分泌機能   | 脳と発達                             | 2000 | 1 |
| 28 | 須賀 健一               | 中枢性尿崩症を契機として乳児期早期に診断された Septo-optic Dysplasia の1例  | 日本小児科学会雑誌                        | 2000 | 1 |
| 29 | 成相 昭吉               | 画像診断上の, 脳の構造異常を伴わない Septo-Optic Dysplasia (SOD) の1例  | 日本小児科学会雑誌                        | 2000 | 1 |
| 30 | 東 淑江                | 本邦の孤発性 Septo-Optic dysplasia (SOD) 3例における Hesx1 の遺伝子変異についての検討  | 日本内分泌学会雑誌                        | 2000 | 3 |
| 31 | 藤善 史人               | 中隔視神経異形成 (septo-optic dysplasia) の1例   | 臨床放射線                            | 2000 | 1 |
| 32 | 今井 祐之               | 【小児の症候群】 脳・神経・筋 de Morsier 症候群   | 小児科診療                            | 2001 | 1 |
| 33 | 森 佳奈子               | Septo-Optic Dysplasia との関連が考えられた成長ホルモン単独欠損症の1例   | 日本小児科学会雑誌                        | 2001 | 1 |
| 34 | 中垣 英明               | 急性視神経炎を合併し透明中隔欠損と脳梁低形成, 尿崩症, 下垂体性小人症を呈した septo-optic-pituitary dysplasia (SOPD) の一亜型   | 臨床神経学                            | 2001 | 1 |
| 35 | 日下 貴文               | Septo-Optic-Pituitary Dysplasia (SOPD) を合併した正中鼻裂症の1例   | 日本形成外科学会誌                        | 2001 | 1 |
| 36 | 米川 忠杜               | 本邦の散発性 Septo-Optic dysplasia (SOD) 3例における HESX1 遺伝子変異についての検討   | ホルモンと臨床                          | 2001 | 3 |
| 37 | 木下 英一               | 【小児の症候群】 内分泌 de Morsier 症候群 (septo-optic-dysplasia 症候群)  | 小児科診療                            | 2001 | 1 |
| 38 | TOSHIHIRO<br>TAJIMA | Sporadic haploinsufficiency of the HESX1 gene causing pituitary and optic nerve hypoplasia and combined pituitary hormone deficiency in a Japanese patient | Clinical Pediatric Endocrinology | 2002 | 1 |
| 39 | 岩瀬 晴子               | Septo-Optic Dysplasia (SOD) の1例  | 日本未熟児新生児学会雑誌                     | 2002 | 1 |
| 40 | 宮 成典                | 口唇裂を伴う septo-optic-pituitary dysplasia の2例   | 日本口腔科学会雑誌                        | 2002 | 2 |
| 41 | 宮崎 雅仁               | 覚醒直後に長時間持続する特異な不随意運動を呈した septo-optic dysplasia の1男児例   | 脳と発達                             | 2002 | 1 |
| 42 | 田村 卓也               | 無呼吸発作を初発症状とし新生児期に診断に至った septo-optic dysplasia の1例  | 日本未熟児新生児学会雑誌                     | 2002 | 1 |
| 43 | 野末 裕紀               | 新生児肝炎の病像を呈した septo-optic dysplasia の1例   | 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌                  | 2002 | 1 |
| 44 | 神田 恵介               | septo-optic dysplasia に伴った先天性中枢性尿崩症の1例   | 日本未熟児新生児学会雑誌                     | 2003 | 1 |
| 45 | 南 弘一                | 肝線維症を伴った Septo-optic dysplasia の1例   | 日本小児科学会雑誌                        | 2003 | 1 |
| 46 | 三浦 弘司               | 難治性 てんかん を合併した Septo-Optic-Pituitary Dysplasia の1例   | 日本小児科学会雑誌                        | 2003 | 1 |
| 47 | 水城 直人               | Septo-optic dysplasia の1例  | 茨城県臨床医学雑誌                        | 2003 | 1 |
| 48 | 伊槻 麻由               | 成長ホルモン分泌不全と中枢性甲状腺機能低下症を認めた septo-optic dysplasia の1例   | 広島医学                             | 2004 | 1 |
| 49 | 高山 和宣               | Septo-optic dysplasia の2症例   | 日本医学放射線学会雑誌                      | 2004 | 2 |
| 50 | 森田 智                | 不完全型 Septo-Optic Dysplasia の1例   | 日本小児科学会雑誌                        | 2004 | 1 |

|    |          |  |                                  |      |    |
|----|----------|--|----------------------------------|------|----|
| 51 | 中川 栄二    | 目で見る小児科 Chilaiditi 症候群を呈した中隔視神経異形成の1例                                  | 小児科                              | 2004 | 1  |
| 52 | 津村 久美    | 全前脳胞症(Septo-Optic dysplasia, 口唇口蓋裂)心筋症を伴った 21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)の1例      | 日本小児科学会雑誌                        | 2004 | 1  |
| 53 | Gen Mori | A Case of Septo-Optic Dysplasia with Growth Hormone and TSH Deficiency | Clinical Pediatric Endocrinology | 2005 | 1  |
| 54 | 牧野 道子    | septo-optic dysplasia における睡眠障害   | 脳と発達                             | 2005 | 1  |
| 55 | 山田 直江    | 出生前からくも膜嚢胞を認めた septo-optic dysplasia の1例                               | 日本小児科学会雑誌                        | 2005 | 1  |
| 56 | 中野 智巳    | 汎下垂体機能不全を示した Septo-optic dysplasia の一例                                 | 日本小児科学会雑誌                        | 2005 | 1  |
| 57 | 坂 隆裕     | Septo-Optic Displasia に発達緑内障を合併した1例                                    | 眼科臨床医報                           | 2006 | 1  |
| 58 | 山根 貴司    | 弱視に脳正中中部形成不全を伴った2症例  | 眼科臨床医報                           | 2006 | 2  |
| 59 | 宋 由伽     | Septo-Optic Dysplasia の2症例   | 日本眼科紀要                           | 2006 | 2  |
| 60 | 根岸 貴志    | Septo-Optic Dysplasia の4例  | 眼科臨床医報                           | 2007 | 4  |
| 61 | 小林 亜由美   | Septo-optic dysplasia(de Morsier syndrome)の全身麻酔経験                      | 日本歯科麻酔学会雑誌                       | 2007 | 1  |
| 62 | 品原 久美    | GH 分泌不全と性早熟症を併発した Septo-optic dysplasia の女児例                           | 日本内分泌学会雑誌                        | 2007 | 1  |
| 63 | 福永 真之介   | 新生児低血糖で発症した下垂体機能低下症の1例   | 日本小児科学会雑誌                        | 2007 | 1  |
| 64 | 本澤 志方    | 睡眠リズム障害を呈した中隔視神経異形成症 2 例に対するメラトニンの有効性                                  | 脳と発達                             | 2007 | 2  |
| 65 | 矢ヶ崎 英晃   | 臨床的に複合型下垂体機能低下症が考えられた septo-optic dysplasia(SOD)の1例                    | 日本小児科学会雑誌                        | 2007 | 1  |
| 66 | 温井 めぐみ   | Septo-optic dysplasia 10 症例の画像的検討                                      | 脳と発達                             | 2008 | 10 |
| 67 | 横内 恵子    | septo-optic dysplasia の3例  | 日本小児科学会雑誌                        | 2009 | 3  |
| 68 | 蒲谷 洋平    | 皮質形成異常(多小脳回、異所性灰白質)と透明中隔欠損をみとめた側頭葉てんかんの1例                              | 精神神経学雑誌                          | 2009 | 1  |
| 69 | 久保 鋭治    | 新生児期に眼中隔異形成(septo-optic dysplasia)と診断した一男児例                            | 日本未熟児新生児学会雑誌                     | 2009 | 1  |
| 70 | 今井 祐之    | 【小児の症候群】 神経・精神 de Morsier 症候群  | 小児科診療                            | 2009 | 1  |
| 71 | 三輪 真美    | Septo-optic dysplasia の1例  | 日本小児科学会雑誌                        | 2009 | 1  |
| 72 | 小林 梓     | 新生児期に診断に至った septo-optic dysplasia の1例                                  | 日本未熟児新生児学会雑誌                     | 2009 | 1  |
| 73 | 中野 智巳    | 下垂体機能不全を示した不完全型 Septo-optic dysplasia(SOD)の2症例                         | 日本小児科学会雑誌                        | 2009 | 2  |
| 74 | 渡邊 晶子    | 【脳・神経系の画像診断】 疾患各論 脳梁形成異常   | 小児科診療                            | 2009 | 1  |
| 75 | 木口 朋子    | 経時的 MRI 検査で診断できた Septo-Optic Dysplasia(SOD)の新生児例                       | 日本小児科学会雑誌                        | 2009 | 1  |
| 76 | 宮 成典     | 両側性口唇顎裂を伴った septo-optic-pituitary dysplasia の1例                        | 日本口腔外科学会雑誌                       | 2010 | 1  |

|    |            |  |           |      |   |
|----|------------|--|-----------|------|---|
| 77 | 米川 貴博      | Septo-optic dysplasia 例の VEP、NIRS、拡散テンソル画像を用いた視覚伝導の検討                                    | 臨床神経生理学   | 2010 | 1 |
| 78 | Tomo Nishi | Case of septo-optic dysplasia with unilateral optic nerve hypoplasia                     | 神経眼科      | 2011 | 1 |
| 79 | 宮 一志       | 眼科的異常で発見された Septo-Optic Dysplasia の 2 乳児例  | 脳と発達      | 2011 | 2 |
| 80 | 金城 さおり     | 視覚障害、小陰茎を伴う Septo-Optic Dysplasia の男児、2 症例   | 日本小児科学会雑誌 | 2011 | 2 |
| 81 | 榊 裕佳       | 急性副腎不全に対して hydrocortisone の補充を開始し、その後 GH 補充療法を追加した septo-optic-pituitary dysplasia の 1 例 | 内科        | 2011 | 1 |
| 82 | 石井 真樹      | 無呼吸発作を契機に診断に至った中隔視神経異形成症の 1 例  | 日本小児科学会雑誌 | 2011 | 1 |
| 83 | 平山 恒憲      | カルバマゼピンで抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を引き起こしたと考えられた、2 次性徴未発来の中隔視神経異形成症の成人男性例                            | てんかん研究    | 2011 | 1 |
| 84 | 伊藤 昌弘      | Septo-optic dysplasia を呈し多彩な所見を認めた蝶形骨脳髄膜瘤の 1 男児例   | 脳と発達      | 2012 | 1 |
| 85 | 小笠原 貴子     | 透明中隔欠損-視神経異形成症の患児に全身麻酔下で治療を行なった 1 例  | 小児歯科学雑誌   | 2013 | 1 |
| 86 | 永井 隆       | 重症心身障害児(者)に透析を導入した二症例  | 日本腎臓学会誌   | 2013 | 1 |
| 87 | 小松 祐美子     | 目で見る小児科 septo-optic dysplasia の 1 例  | 小児科       | 2013 | 1 |
| 88 | 木村 亜紀子     | septo-optic dysplasia に伴ったシーソー眼振の治療経験  | 神経眼科      | 2013 | 1 |
| 89 | 濱中 佳奈      | 仮面尿崩症を呈した Septo-optic dysplasia の一例  | 日本内分泌学会雑誌 | 2013 | 1 |
| 90 | 増田 啓次      | 先天性全盲、精神遅滞および下垂体機能低下症を合併する透明中隔視神経異形成症の患児に全身麻酔下で歯科治療を行った 1 例                              | 障害者歯科     | 2014 | 1 |

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)

有効回答症例数 51

患者背景

1. 地区 北海道3例、東北1例、関東22例、甲信越1例、中部1例、北陸3例、関西7例、中国5例、四国1例、九州7例
2. 診療科 小児科37例、眼科7例、内科4例、遺伝診療科1例、新生児科1例、神経科1例
3. 診断名 中隔視神経異形成症 51例
4. 年齢 7か月～59歳5か月(平均14歳4か月、中央値10歳9か月)
5. 性別 男30例、女21例
6. 家族歴 あり7例(統合失調症、21trisomy 2例、先天性副腎過形成2例、口唇口蓋裂2例、全前脳胞症、脳梁部分欠損、汎下垂体機能低下症、ベーチェット病、くも膜下出血)、なし36例、不明8例
7. 出産時母年齢 17歳～42歳(平均24.9歳、中央値27歳)、不明27例
8. 出生時父年齢 17歳～42歳(平均26.9歳、中央値25歳)、不明30例
9. 胎生期異常 あり3例(母体貧血、感冒剤服用、妊娠高血圧症候群、羊水過少)、なし41例、不明7例
10. 在胎週数 満期産39例、早産5例(30週～42週、平均38.5週)、不明7例
11. 出生時体重 1035g～4240g(平均3048g、中央値3010g)、不明12例
12. 出生時頭囲 24cm～34.5cm(平均32.0cm、中央値33.0cm)、不明33例
13. 新生児仮死 あり6例、なし33例、不明12例
14. 併発奇形 あり16例(口唇裂/口蓋裂7、特異顔貌3、心室中隔欠損2、耳介低位2、他)、なし29例、不明6例

神経症状

15. 神経症状 あり39例、なし11例、不明1例
16. 神経症状発症時期 新生児期7例、乳児期16例、幼児期以降6例、不明10例
17. 神経徴候初発症状(重複あり) 眼症状22例、発達遅滞11例、てんかん発作13例、その他2例、記載なし2例
18. 神経徴候診断 知的障害7例、てんかん5例、自閉症3例、てんかんと知的障害12例、知的障害と自閉症2、てんかんと自閉症1例、脳性麻痺と知的障害とてんかんと自閉症1例、注意欠陥多動性障害1例、不明7例
19. 神経徴候 発達・知能レベル 正常7例、軽度3例、中等度6例、重度10例、最重度6例、不明9例
20. 神経徴候 行動異常 あり14例(睡眠障害7、自閉5、自傷3、多動4、食思不振1)
21. 神経徴候 運動機能 正常11例、走る2例、独歩6例、独座6例、常時臥床8例、不明18例
22. 神経徴候 てんかん発作 あり19例、なし21例、不明11例
23. てんかん発作の発症年齢(16例) 0か月～54歳(平均4歳11か月、中央値6か月)
24. てんかん発作型(重複あり) 全般発作8例、部分発作5例、スパズム発作7例、不明2例
25. てんかん発作頻度 毎日数回3例、月数回1例、年数回4例、1年以上なし6例、不明3例

26. 呼吸障害 あり 2 例 (人工呼吸器 1 (生後 4 日間のみ)、頻回の呼吸器感染 1)、なし 38 例、不明 11 例
27. 摂食障害 あり 7 例 (胃瘻/腸瘻 2、経管栄養 1、極端な偏食 2、軟食 2)、なし 29 例、不明 13 例

#### 検査所見

28. 染色体異常 なし 23 例、未実施 26 例、不明 2 例
29. 遺伝子異常 HESX1 1 例、変異未同定 11 例、未実施 39 例

#### 頭部画像所見

30. 画像 透明中隔欠損 31 例、低形成 4 例、嚢胞 2 例、異常なし 13 例、不明 1 例
31. 脳梁 欠損 10 例 (全部 5、吻部 1、体部と膨大部 1、膨大部 1、不明 2)、菲薄化 11 例 (全部 7、吻部 1、体部と膨大部 1、不明 2)、萎縮 (全部) 1 例、低形成 (後部) 1 例、異常なし 25 例、不明 3 例
32. 視床下部・下垂体異常 あり 38 例 (①のみ 17、②のみ 1、③のみ 8、①と②1、①と③3、②と③5、①と②と③3)、なし 11 例、不明 2 例
- (①下垂体前葉低形成または無形成、②Invisible stalk、③下垂体後葉 T1 画像で同定不能または異所性後葉)
33. 大脳皮質形成異常 あり 20 例 (多小脳回 5、裂/孔脳症 2、脳室拡大 4、水頭症 1、多小脳回と脳室拡大 1、異所性灰白質 1、厚脳回と異所性灰白質 1、多小脳回と裂/孔脳症 1、多小脳回と裂/孔脳症と脳室拡大 1、前頭葉萎縮 1、全前脳胞症 1、脳瘤 1)、なし 26 例、不明 5 例
34. 大脳皮質形成異常部位 全体 3 例、多領域性 1 例 (頭頂葉と側頭葉)、半球性 1 例、領域性 5 例 (前頭葉 3、頭頂葉 1、不明 1)、シルビウス裂近傍 2 例、不明 9 例
35. 上記以外の脳形成異常 あり 8 例 (脳幹低形成、髄鞘化遅延、両側海馬まきこみ不全と中脳水道下端狭窄、右視神経低形成、灰白隆起部に異所性下垂体後葉 (T1W1 高信号結節)、キアリ I 型奇形と脊髄空洞症)、なし 13 例

#### 医療福祉政策の取得内容 (重複あり)

小児慢性特定疾病 27 例、指定難病 4 例、身体障害者手帳 16 例、療育手帳 3 例、特別児童扶養手当 3 例、障害児福祉手当 2 例、特別障害者手当 1 例、経過的福祉手当 0 例、障害者年金 4 例、他 13 例 (療養介護受給者証 2、自立支援医療 (育成医療) 2、某市医療費助成 1、不明 8)

#### その他 (自由記載)

乳児期巨細胞性肝炎、腎不全で透析中、1 歳 5 か月で肺炎、敗血症、呼吸不全にて死亡、2 歳 7 か月急性脳症のため発作重積。以後は最重度知的障害 (ねたきり)、体温調節障害、胸椎 13 対、61 歳で死亡、周期性嘔吐症、体調に合わせてホルモン補充療法調整が必要、感覚過敏強し、等

## 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）

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10-20。大島分類22-25。大島分類21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<br>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<br>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

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））

「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）

2016年（平成28年）2月20日改訂（改訂箇所 神経症状 重症度 軽症 下線部）

## 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について過去の報告を調査した。報告している施設にアンケートを送付し、症例にかんする詳細なデータを聴取した。51編の論文について眼所見、視力について抽出し解析した。眼症状のないものと記載のないものは3編、神経症状の記載のないものは10篇、内分泌症状の記載のないものは16篇で眼症状はほぼ必発であった。眼症状として新生児期に発症したのは眼振と小眼球が多く、乳児期になると眼振以外に固視追視不良や斜視が発見のきっかけとなっていた。最終視力は記載のあった約72%の症例でよい方の矯正視力が0.3未満の重篤な視力障害を持っていることがあきらかになった。

**A. 研究目的**

中隔視神経異形成症における眼所見ならびに視力障害の程度について調査すること

**B. 研究方法**

これまでに報告された中隔視神経異形成症の文献を抽出し、論文報告施設に依頼して各所見につきアンケートをおこなった。

《倫理面への配慮》

症例については所見のみの情報にかぎり、当調査においては匿名化されたものを収集した。

**C. 研究結果**

1. 眼症状は、ないものと記載のないものはわずかに3編で眼症状はほぼ必発であった。眼症状の初発時期は新生児期が14名、乳児期が23名であった。視反応がはっきり確認できない新生児期において、発見のきっかけとなった眼症状は眼振（9名）、小眼球（5名）、追固視不良（3名）であった。乳児期になると、眼振（13名）、斜視（11名）、追固視不良（7名）、健診（2名）であった。
2. 視神経の状態は、記載されていたのは43名で、右眼が正常の者が9名、左眼が正常の者が4名、それ以外のものは、委縮または低形成との記載であった。
3. 矯正視力が記載されていたのは36名でそのうち、両眼ともに光覚なしは9名、良いほうの視力でも光覚ありなのは7名で合わせて16名（44%）は著しい視力障害（盲）であった。10名はよい方の矯正視力が0.02～0.3と重度の視力障害、よい方の矯正視力が0.3以上の軽度の視力障害だったのはわずかに10

名であった。したがって視力が記載されていた36名中26名（72%）が盲および重度の視力障害（良い方の視力0.3未満）に相当していた。

4. 51症例のうち、症状が視力障害のみで、神経症状および内分泌症状の記載がないものが4例あった。視神経形成異常と画像診断のみで診断されていた。

**D. 考察**

1. 視反応がはっきり確認できない新生児期において、発見のきっかけとなった眼症状は外見上わかりやすいものが多かった。一方、乳児期になると、視反応の異常によって気づかれるものが増加していた。
2. 視神経所見については、一般的に低形成は形状が小さいもの、「委縮」は視神経の大きさは正常であるが色調が不良であるものを指していると思われるが、報告者によっては同義語として用いているか、両者の合併がみられる可能性がある。
3. 視力の程度は、視神経所見とよく一致しており、視神経委縮または低形成がみられない場合は、ほぼ正常あるいは軽度の視力障害を得ていると思われた。そこから推測すると、視神経所見の記載はあっても視力の記載のなかった13名は、両眼が正常だった1名、片眼性の3名を除く9名は著しい視力障害と推測された。一方、視力が正常と記載されていても正確な数値が得られている症例は存在せず、記載されている視力の多くは0.02～0.3というあいまいな数値であっ

た。これは多くの症例で、知的障害のために正確な視力を測定することが困難だったことが原因と思われる。

4. 一方で、眼症状以外に神経症状や内分泌症状があきらかでないものも若干存在することから、診断に対する眼科医の責務が大きいことがうかがわれた。
5. これらの重篤な視力障害が多いことを考えると、中隔視神経異形成症の児にたいしては適切なロービジョンケアが必要であることを認識した。

## E. 結論

中隔視神経異形成症の児においては、視神経低形成または萎縮に小眼球や眼振といった障害のために72%が著しい視覚障害を持っていることが明らかになった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sawada M, Hikoya A, Negishi T, Hotta Y, Sato M. Characteristics and surgical outcomes of consecutive exotropia of different etiologies. *Jpn J Ophthalmol*. 2015 Sep;59(5):335-40
2. Hosono K, Harada Y, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Minoshima S, Hotta Y. Novel GUCY2D Gene Mutations in Japanese Male Twins with Leber Congenital Amaurosis. *J Ophthalmol*. 2015;2015:693468.
3. 佐藤美保. 総説：弱視 日本眼科学会雑誌 日眼会誌. 119 (4) : 317-324, 2015

### 2. 学会発表

1. 佐藤美保. 小児眼科の病診連携：特別講演 愛知県眼科医会学術研修会
2. 佐藤美保. 弱視への対処法 教育講演 新・眼科診療アップデートセミナー2015 in Kyoto
3. 細野克博、蓑島伸生、彦谷明子、佐藤美保、堀田喜裕：常染色体劣性網膜色素変性患者におけるEYS遺伝子各エキソンのコピー数変異解析 第119回日本眼科学会総会

4. 佐藤美保. チャレンジ！小児眼科とおとなの斜視. 新潟 特別講演 第17回越後眼科研究
5. 佐藤美保. 小児眼科における病診連携. 特別講演 第10回秋田眼科フォーラム
6. 松岡貴大、細野克博、立花信貴、彦谷明子、荒井優気、佐藤美保、高橋 政代、堀田喜裕. SAG遺伝子の636delT をホモ接合体で持つ網膜ジストロフィの1例：第431回東海眼科学会
7. 細野克博、佐藤美保、原田祐子、倉田健太郎、彦谷明子、蓑島伸生、堀田喜裕. レーバー先天盲の（二卵性）双生児の次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異解析. 第40回日本小児眼科学会 合同学会
8. 林思音、佐藤美保、枝松瞳、鈴木寛子、古森美和、彦谷明子、山下英俊. 強度近視性内斜視の斜視手術前後の眼圧. 第71回日本弱視斜視学会
9. 新井慎司、長谷岡宗、鷺山愛、稲垣理佐子、古森美和、彦谷明子、堀田喜裕、佐藤美保. 間欠性外斜視に対する両外直筋後転術、前後転術の年代別手術成績. 第71回日本弱視斜視学会 第40回日本小児眼科学会 合同学会
10. 鈴木寛子、林思音、古森美和、彦谷明子、枝松瞳、堀田喜裕、佐藤美保. 続発性外斜視、間歇性外斜視の術前後の眼圧変化. 第71回日本弱視斜視学会
11. 佐藤美保. 学童期における弱視・斜視 教育講演 日本眼科医会 第69回生涯教育講座
12. Hayashi S, Sato M, Edamatsu H, Suzuki H, Komori M, Hikoya A, Yamashita H. Intraocular pressure in the abducting position of highly myopic strabismus decreases after Yokoyama procedure. 32th Meetings of the European Strabismological Association
13. Sato M. A case I have learnt from. 32th Meetings of the European Strabismological Association

14. 佐藤美保. 治療の新知見 シンポジウム「弱視診療のアップデート」第69回日本臨床眼科学会 斜筋麻痺に対する下斜筋減弱術と上斜筋強化術の併用. 第32回遠州眼科医会集談会
  15. 宮道大督、朝比奈美輝、中島隼也、佐藤美保、細野克博、野村隆仁、根岸貴志、今川英里、三宅紀子、堀田喜裕、緒方勤、松本直通. 全エクソーム解析からHPS6遺伝子異常を同定できた眼白皮症の姉妹例. 第69回日本臨床眼科学会
  16. 杉山能子、佐藤美保、根岸貴志、清水ふき、横山吉美、彦谷明子、木村亜紀子. たしかに伝え、そっと教える「斜視診療の基礎と裏ワザ」インストラクションコース 第69回日本臨床眼科学会
  17. 松岡貴大、細野克博、立花信貴、彦谷明子、荒井優気、佐藤美保、高橋政代、堀田喜裕. SAG遺伝子の636delTをホモ接合体で持つ網膜ジストロフィの1例. 第69回日本臨床眼科学会
  18. 佐藤美保. 発達障害と視覚認知 第69回日本臨床眼科学会
  19. 古森美和、鈴木寛子、澤田麻友、原田祐子、彦谷明子、堀田喜裕、佐藤美保. 先天性上斜筋麻痺に対する下斜筋減弱術と上斜筋強化術の併用. 第32回遠州眼科医会集談会
  20. 佐藤美保. 斜視はどこまで治るのか? 西濃眼科ゼミナール
  21. 佐藤美保. 小児眼科の病診連携 第5回GMC
  22. 佐藤美保. 斜視、弱視診療のコツ 三河視能訓練士勉強会
  23. 鈴木寛子、古森美和、原田祐子、彦谷明子、堀田喜裕、東範行、佐藤美保. 網膜芽細胞腫が疑われた網膜色素上皮過誤腫の1例. 第54回日本網膜硝子体学会総会 第32回日本眼循環学会合同学会
  24. 佐藤美保. 成人の斜視手術 第1回Seminar of Ophthalmological Surgery
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  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 自治医科大学とちぎ子ども医療センター 教授

### 研究要旨

中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia, 以下 SOD)の内分泌学的症状、詳細を把握するために 症例が集積していると考えられる国内の主要施設の小児科に SOD と類縁疾患(透明中隔欠損症と眼疾患、下垂体症状の併発例)について、下垂体症状、発症時期、欠損ホルモンについて質問票調査を行った。その結果昨年度作成した内分泌学的な診断基準、重症度分類が妥当であることが検証された。

### A. 研究目的

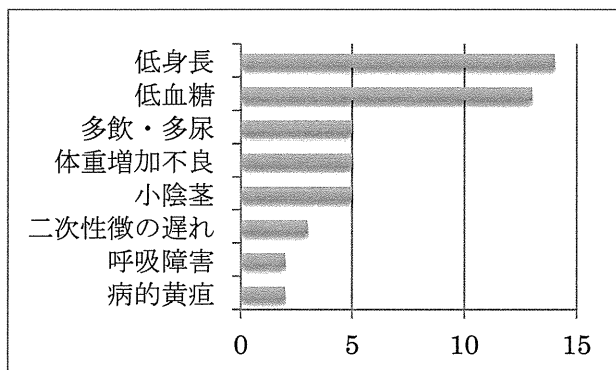
中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia, 以下 SOD)の内分泌学的症状、詳細を把握するために症例が集積していると考えられる国内の主要施設の小児科に SOD と類縁疾患(透明中隔欠損症と眼疾患、下垂体症状の併発例)について、下垂体症状発症時期、欠損ホルモンについて質問票調査を行い昨年度作成した内分泌学的診断基準、重症度分類が妥当であるか検討した。

### B. 研究方法

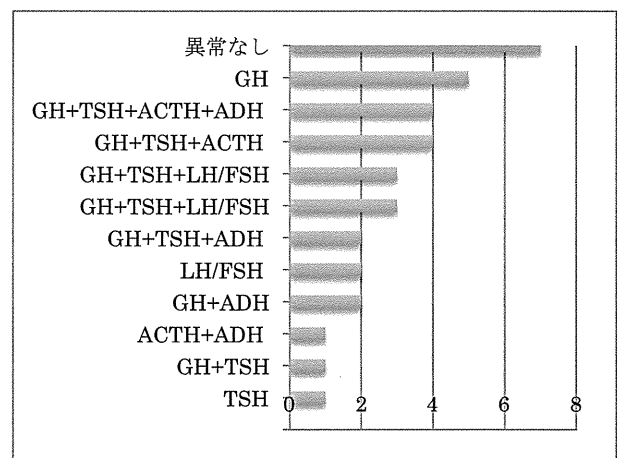
国内の主要施設の小児科に SOD と類縁疾患(透明中隔欠損症と眼疾患、下垂体症状の併発例)について、内分泌症状の有無、欠損ホルモンの種類、発症時期について質問票を送り、その調査結果を検討した。

### C. 研究結果

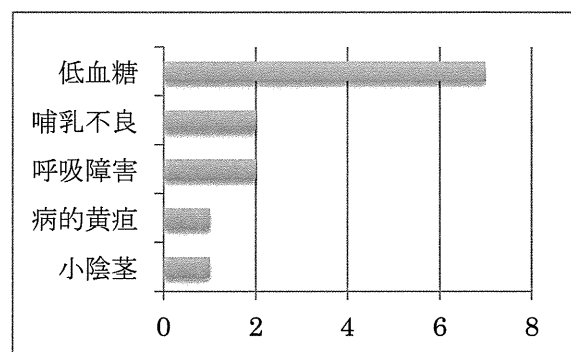
23 施設、49 例について内分泌学的検討を行った。



欠損ホルモンを示す。



新生児期の症状を示す。



### D. 考察

低血糖は神経学的に不可逆的な後遺症を残すため診断基準では、重症とした。新生児期に低血糖を示す場合は、全例欠損ホルモンが 3 個以上であり、重症度分類は適切であると考えられた。また

低身長の頻度も多かった。成長障害は日常診療において遭遇しうるが、SODも鑑別の一つである。SODの場合に欠損ホルモンに対して、より早期に適切に介入することは大切であり、低血糖、低身長を含む診断基準、重症度分類は診断に有用であると考えられた。

#### E. 結論

昨年度作成した内分泌学的診断基準、重症度分類は妥当であり、適切にSODを診断し、介入に対して有用である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Mass Screening Committee; Japanese Society for Pediatric Endocrinology; Japanese Society for Mass Screening, Nagasaki K, Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, Kusuda S, Harada S,

Horikawa R, Minagawa M, Mizuno H, Yamakami Y, Fukushi M, Tajima T. Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol 24:107-133, 2015

##### 2. 学会発表

田島敏広 複合型下垂体機能低下症の成因  
第42回日本神経内分泌学会 2015年9月19日 仙台

#### 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  
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 | 兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介 | 神経症候群（第2版）(VI) —その他の神経疾患を含めて— | 臨床てんかん学 | 東京  | 2015 | 438-439 |
|      |            |                         |                               |         |     |      |         |
|      |            |                         |                               |         |     |      |         |

## 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  |
|--|---|-------------------------|-----|-----------|------|
| Kato M   | Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias            | Front Neurosci          | 9   | e1-8      | 2015 |
| 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   | Jpn J Ophthalmol        | 59  | 148-156   | 2015 |
| Tajima T et al.  | Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (2014 revision).                       | Clin Pediatr Endocrinol | 24  | 107-133   | 2015 |
| Tajima T et al.  | Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision).              | Clin Pediatr Endocrinol | 24  | 77-105    | 2015 |
| Kawano O, Nakamura A, Morikawa S, Uetake K, Ishizu K, Tajima T.                      | Spondyloepiphyseal dysplasia congenita caused by double heterozygous mutations in <i>COL2A1</i> . | Am J Med Genet A        | 167 | 1578-1581 | 2015 |
| 森川俊太郎、田島敏広、母坪智行  | IGSF1遺伝子変異により先天性中枢性甲状腺機能低下症を引き起こす病態の解明  | 成長科学協会年報                | 38  | 169-173   | 2015 |

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 遺伝子変異がてんかんだけでなく脳症も生ずるか，遺伝子変異が脳の形態異常をもたらしそれが間接的にてんかんの原因となる疾患

### 1 Aicardi 症候群

#### 疫学

Aicardi(アイカルディ)症候群は脳梁欠損，網脈絡膜裂孔，點頭てんかんを3主徴とする多発奇形症候群である<sup>1)</sup>。発生率は約1/10万出生で，国内の患者数は100人前後と考えられる。圧倒的に女性に多いが，男性例も報告されている。乳児期にてんかん性スパズムで発症することが多い。家族発症はなく，孤発例のみであり，原因は未解明である。

#### 国際分類の中の位置づけ

1989年のILAE分類では症候性に，2009年の分類では構造的/代謝性に分類される。2012年の皮質形成異常の分類では，細胞移動後の異常発生による奇形として多小脳回を伴う症候群に分類されている<sup>2)</sup>。

#### 臨床症状

てんかん性スパズムが最も特徴的である。他の発作型として，焦点性運動発作の頻度が高く，てんかん性スパズムの発症に前後して乳児早期に認められる。脳形成異常に伴い乳児期には発達遅滞を呈し，その後，知的障害と運動障害が目立ってくる。眼症状として，網脈絡膜裂孔がみられる。両側性が多く，円形で黄白色の大小複数の病変が視神経乳頭や黄斑部の周辺に存在する。視神経乳頭の部分欠損による拡大が約半数に認められる。小眼球の頻度も高く，両者とも片側性が多い。骨格異常として，肋骨と脊椎の異常が多い。四肢や頭蓋は基本的に正常である。肋骨の欠損や分岐肋骨，半椎，蝶形椎，脊柱側弯などを呈する。

#### 検査

てんかん性スパズムがみられるが，脳波ではヒ

プサリズムアの併発は18%と低い。脳波の特徴は左右の非対称性もしくは非同期性である。非対称性のサブプレッション・バーストもしくは類似波形が多い。脳波も発作もほかの基礎疾患に比べると年齢による変遷は少ない。頭部MRIでは脳梁欠損に加え大脳皮質の形成異常を認める<sup>3)</sup>。多小脳回と脳室周囲の異所性灰白質がほぼ全例に認められる(図11-32)。大脳半球の非対称性も特徴的であり，古典型滑脳症にみられる左右対称性とは全く異なる。頭蓋内の嚢胞形成も頻度が高く，約半数で半球間裂や脈絡叢に嚢胞が認められる。脈絡叢乳頭腫の併発例も複数報告されており，脈絡叢の嚢胞との鑑別が必要である。後頭蓋窩病変の頻度も比較的高く，後小脳槽・大槽の拡大を認める。

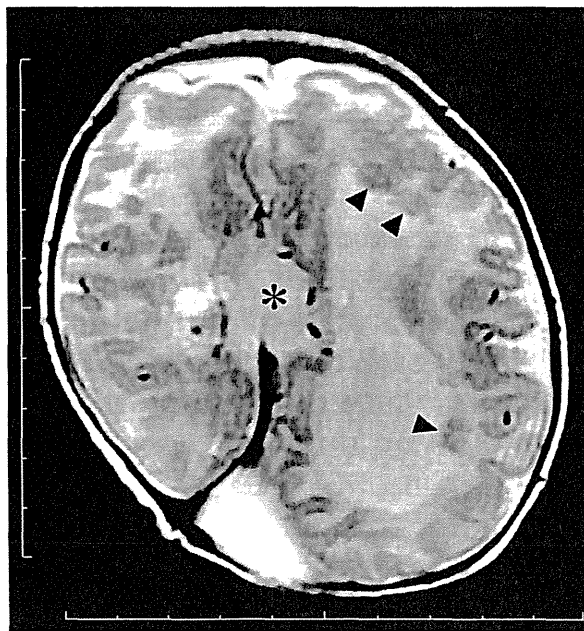


図11-32 Aicardi 症候群の頭部MRI T2軸状断  
左右の非対称性が強く，前頭優位に多小脳回を認める。左側脳室外側壁には中央の被殻以外に3か所の結節状異所性灰白質(矢頭)を認める。脳梁欠損のために第三脳室(\*)が挙上し，後頭蓋窩には後小脳槽の拡大による嚢胞様病変が認められる。