

II . 分担研究報告

研究要旨

中隔視神経異形成症（SOD）はその80%に視神経低形成を伴うため、初診医が眼科医である可能性が高い疾患である。そこで、眼科医が把握しているSODあるいはSOD類縁疾患の頻度と程度について明らかにすることを目標とした。

小児眼科、神経眼科に精通している眼科医約200名にメールによる調査協力を求め、SODあるいは類縁疾患と思われる症例を集積した。14施設から48例の報告があった。その中から、診断基準をみたさない8例を除き、40例をSODと診断した。さらに透明中隔欠損を伴う28例、透明中隔が存在する12例にわけて眼科受診時年齢、診断時年齢、視力、その他の合併症について解析した。眼科初診時年齢は透明中隔欠損を伴うものは平均22.1か月、透明中隔欠損を伴わないものは、平均51.6か月であった。一方、SODの診断時期は、透明中隔欠損群で37.2か月、透明中隔存在群で37.3か月とほぼ同時期であった。良いほうの視力が0.05未満の重篤な視力障害は、全体の15例にみられ、透明中隔の有無で差は見られなかった。診断基準のうち視神経低形成、透明中隔欠損、内分泌異常のすべてがそろっているものは、全体の15例であり残りの25例は2つの徴候で、そのうち1例は検眼鏡的な視神経低形成を伴わなかった。SODの臨床像はさまざまであるが、著しい視機能障害をもちながら眼科受診がきわめて遅い症例も含まれており、眼科、小児神経科、小児内分泌科の長期にわたる連携が必要と思われた。

A. 研究目的

中隔視神経異形成症（SOD）はその80%に視神経低形成を伴うため、初診医が眼科医である可能性が高い疾患である。しかしながらSODはまれな疾患であるため、眼科医にとっては認知度の低い疾患でもある。眼科医を対象にSODあるいはSOD類縁疾患の頻度と疾患の重症度を調べることで、我が国におけるSODの診断と治療の現状について明らかにする。

B. 研究方法

小児眼科、神経眼科に精通している約200名の眼科医にメールによる調査協力を求め、視神経低形成を伴う患者のうち、SODあるいは類縁疾患と思われる症例を集積する。

集まった症例を、診断基準は難病情報センター、視神経中隔形成異常症の診断基準をもちいて検討し、診断基準に合致している症例を解析する。

（診断基準）

（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4403>）

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。

透明中隔欠損を認める

下記の内分泌異常を認める

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、もしくは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)

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. パソプレッシン分泌低下
6. 性腺刺激ホルモン分泌増加

《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

14施設より48例の報告があった。(施設あたり1例～9例)施設の内訳は、大学病院5、小児専門病院7、総合病院1、眼科医院1であった。そのうち、視神経低形成のみで透明中隔欠損や脳梁欠損などの脳の器質的異常および内分泌症候を示さない8例を除き、40例をSODとして解析した。内訳は透明中隔欠損を合併したものは28例、透明中隔欠損を合併しないものは12例であった。透明中隔存在例のうち、脳梁欠損を認めたものは3例、それ以外の9例は内分泌異常の合併で診断基準を満たしていた。視神経低形成を認めない1例は透明中隔欠損と内分泌異常によって診断基準を満たした。また眼科検査では視神経低形成を認めず、MRIで視神経低形成を認めたものが1例あった。

眼科への紹介者は透明中隔欠損症例群では、小児科医が多いのに対し、透明中隔存在例で視覚支援学校や療育センターも含まれていた。眼科初診時の年齢は透明中隔欠損群のほうが平均22か月と1歳台であるのに対して、透明中隔存在例は平均51か月で開きがあったが、統計的な有意差は見られなかった(p=0.08, Mann Whitney-U test)。一方、診断時の年齢はどちらの群も同じ37か月であった。

男女比は透明中隔欠損例では男児：女児=8：20と女児が多く、透明中隔存在例では7：5であった。

重篤な視力障害(良いほうの視力が0.05未満)のものは全体で15例、良いほうの視力が0.3以上の者は15例だった。また透明中隔欠損群に両眼ともに光覚(±)という重篤な視力障害が8例みられた。しかし視力障害の程度に透明中隔の有無で差はなかった。視神経低形成以外の眼合併症では眼振と斜視が最も多く見られた。過去の報告にあるような小眼球・無

眼球の症例はなかった。障害認定は視覚が7名、肢体が5名、知的が2名(重複あり)でうけてないものが18名であった。

(表)

	透明中隔欠損	透明中隔存在
人数	28	12
初診時平均月齢(範囲)	22.1(0-140)	51.6(5-188)
診断時平均月齢(範囲)	37.2(0-348)	37.3(0-188)
紹介者	小児科医：13、眼科医：13、健診：1、不明：1	眼科医：4、学校：3、小児科医：4、不明：1
身体障害手帳	視覚：7、知的：2、聴覚：1、肢体：4	肢体・音声機能1、視覚3
小児慢性疾患	4(申請中1)	2
難病認定	申請中：1	0
良いほうの視力が0.05未満	9	6
良いほうの視力が0.05以上0.3未満	5	1
良いほうの視力が0.3以上	11	4
視力不明	3	1
両眼異常	22	9
片眼異常	5	3
両眼正常	1	0
視力以外の眼科的異常	斜視：7、眼振：9	斜視：5、眼振：5
知的障害重度	6	1
知的障害中等度～軽度	5	3
知的障害なし	11	8
知的障害不明・記載なし	4	1
内分泌徴候+	11	10
内分泌徴候-	14	0
内分泌徴候不明	3	2
眼+神経+内分泌	13	2
眼+神経	14	2
眼+内分泌	0	8
神経+内分泌	1	0

D. 考察

SOD は 1 万人に 1 人の発症といわれているが、論文での報告は少なく、症状に差が大きいことから正確な頻度や疾患概念が定まっていない。視力障害、斜視、眼振のために眼科を受診するが、視神経低形成が見つかったからと言って、小児すべてが頭部画像診断をうけるわけではない。そのため、眼科受診が生後 15 か月ごろに行われても、確定診断は神経徴候が出始める 3 歳ごろが多いと思われた。

現在のところ、透明中隔の形成異常がなくても、視神経低形成と内分泌異常の二つがみられれば SOD の診断基準には合致する。同様に、視神経の異常がなくても、本調査でみられた 1 例のように内分泌異常と透明中隔欠損で診断に至ったものもある。今回、透明中隔欠損を認めながらも視神経異常も内分泌徴候もないために診断基準に合致せず削除した症例が 1 例あるが、今後内分泌異常があきらかになってくる可能性がある。当研究班が前年度に行ったわが国における SOD の過去の報告調査 135 例のなかにも、画像所見では、透明中隔欠損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おり、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、との当研究班の報告を裏付ける結果となった。各症例をみていくと、今回 14 の施設が調査に協力してくれたが、透明中隔欠損と視神経低形成の存在を診断の必須条件にしている施設とそうでない施設があるように見受けられた。

初診時年齢が透明中隔欠損例で早かったにもかかわらず、SOD 診断時の年齢は透明中隔欠損群と存在群ではほぼ同じであった。透明中隔欠損症例は眼科を受診してもその他の神経症状が発現しない限り、診断に到達しづらいのにたいし、透明中隔存在群は出産時の呼吸不全や甲状腺機能低下などの内分泌機能異常から SOD の診断がぐだされ、同時あるいはそれ以降に眼科を受診しているものと思われた。一方で、生後 10 か月で視神経低形成に気づかれていても内分泌症状や神経症状を伴わず、29 歳で MRI によって初めて透明中隔欠損が確認されて SOD の診断に至った症例もあり、診断の困難さと症状の多様性が明らかとなった。

視神経低形成は重症度に幅があり、その形状だけから視力を予測することは困難である。また眼振のある乳児の視神経を評価することは小児眼科を専門としている医師にとっても容易ではなく、眼科医による診断にばらつきがみられるのもやむを得ない。視神経低形成全体に占める SOD の頻度が不明なため、発達が正常な軽度の片眼の視神経低形成にたいしても、頭部画像診断を行うべきなのかどうかは今後の検討課題である。

既報では小眼球や無眼球を伴う症例の報告があるが、今回の調査ではこれらを示す症例は存在しなかった。これは多くの眼科医にとって小眼球・無眼球が SOD の概念のなかに入っていない可能性がある。

今回の調査では、視覚支援学校や療育センターから紹介されて眼科医を受診するケースが複数みられたが、知的障害児で正確な視力を測定することは困難であるが、視覚のケアをすることで学習能力の向上が期待できるため積極的な眼科受診を行いロービジョンケアにつないでいくことが必要と思われた。

SOD に関連する遺伝子がいくつか明らかになっているが、今回の 40 例のうち、遺伝子解析をうけた症例は 1 例もなかった。本疾患の臨床像が多彩で、施設間で診断にばらつきがあることから、将来的には遺伝子による診断がもとめられると考える。

E. 結論

SOD およびその関連疾患は疾患のバリエーションが広いが、重篤な視力障害を持つものが多い。SOD の患者は眼科医と小児神経科、小児内分泌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。

調査協力機関（あいうえお順）

あいち小児保健医療総合センター、大阪母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、川崎医科大学、国立成育医療研究センター、滋賀県立小児医療センター、静岡県立こども病院、順天堂大学練馬病院、筑波記念病院、富山大学、浜松医科大学、兵庫県立こども病院、平和眼科、山形大学

G. 研究発表

1. 論文発表

総説

2. 学会発表

1. 当事者、福祉従事者、医療者による小学生の「視覚障害理解の学習」講演についての評価：稲垣理佐子、菅原純一、鷲山愛、山城ウエンディ、斯波千秋、堀田喜裕、佐藤美保：第 25 回視覚障害リハビリテーション研究発表大会 平成 28 年 6 月 18 日
2. 小児眼科の病診連携：佐藤美保 第 16 回青森県眼科フォーラム特別講演 平成 28 年 7 月 23 日

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

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

研究要旨 □中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia, 以下SOD)の早期発見のために、先天性甲状腺機能低下症のFT4マスキングで発見できた内分泌学的症状とSODの詳細を把握し、その臨床的特徴を明らかにし、今後の早期発見、治療の有効性について検討した。先天性甲状腺機能低下症のFT4マスキングでSODが早期に発見されることが可能であることが示され、今後全国的な早期発見の活動が必要である。

A 研究目的

我々はこの研究期間において中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia, 以下 SOD)の診断基準と重症度分類を作成した。そしてさらに、その診断基準と重症度分類の妥当性を評価してきた。

内分泌学的には SOD の早期発見、早期の適切なホルモン補充が次の課題である。

SOD の早期発見のために、先天性甲状腺機能低下症の FT4 マスキングで発見できた内分泌学的症状と SOD の詳細を把握し、その臨床的特徴を明らかにし、今後の早期発見、治療の有効性について検討した。

B. 研究方法

先天性甲状腺機能低下症の FT4 スクリーニングをおこなっている分担研究者、研究協力者の施設において先天性甲状腺機能低下症、SOD が FT4 スクリーニングで同定されているか、同定された場合はその臨床的特徴を質問表より明らかにした。

C. 研究結果

3施設、29名について内分泌学的検討 画像検討を行った。

29名が FT4 による新生児マスキングで先天性甲状腺機能低下症が疑われ、精密検査で9例が SOD と診断された。診断時年齢は

生児マスキングの行われる5日目から結果がでる10日目に診断されている。

SOD と診断された9名の頭部MRI、視神経、欠損ホルモン、精神運動発達遅延を表にまとめた。

症例	頭部MRI	視神経	内分泌検査	精神運動発達
1	下垂体低形成 異所性後葉	両側視神経低形成	TSH, GH, ACTH, LH/FSH	遅れ有り
2	下垂体低形成 異所性後葉 透明中隔欠損 脳梁欠損	所見なし	TSH, GH, LH/FSH	遅れ有り
3	下垂体低形成 異所性後葉 透明中隔欠損	両側視神経低形成	TSH, GH	遅れ無し
4	下垂体低形成	両側視神経低形成	TSH	遅れ無し
5	下垂体低形成	両側視神経低形成	TSH, GH, ACTH, LH/FSH	遅れ有り
6	下垂体低形成 透明中隔欠損	両側視神経低形成	TSH, GH, LH/FSH	遅れ有り
7	下垂体低形成 透明中隔部分欠損	所見なし	TSH, GH, ACTH, LH/FSH	遅れ有り
8	下垂体柄菲薄化 異所性後葉 透明中隔欠損	所見なし	TSH, GH	遅れ無し
9	下垂体柄菲薄化	両側視神経低形成 両側無眼球症	TSH, GH, ACTH	遅れ有り

D. 考案

早期発見の手段として、新生児マスキングによるFT4測定による中枢性甲状腺機能低下症が手がかりになるかを検討した。その結果29名の先天性中枢性甲状腺機能低下症のなかで9名がSODであった。よって、早期に診断する方法のひとつであり、先天性中枢性甲状腺機能低下症と診断した場合にはSODを鑑別に置く必要がある。また早期の内分補補充により精神運動発達の遅れを最小限に抑える可能性もあるため、より一層の注意喚起を今後進めてゆく必要がある。

E. 結論

先天性甲状腺機能低下症のFT4マスキングによりSODが早期発見できる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishigaki S, Hamazaki T, Fujita K, Morikawa S, Tajima T, Shintaku H. A Japanese family with central hypothyroidism caused by a novel IGSF1 mutation. Thyroid. 2016 Nov 21. [Epub ahead of print]

2. Matsuo K, Tanahashi Y, Mukai T, Suzuki S, Tajima T, Azuma H, Fujieda K. High prevalence of DUOX2 mutations in Japanese patients with permanent congenital hypothyroidism or transient hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016 ;29:807-12.

2 . 学会発表

1. 田島敏広 マススクリーニングでみつかる先天

性内分泌疾患の最近の知見 第 43 回日本マススクリーニング学会 2016年8月26日 札幌

2. 長崎啓祐、窪田拓生、小林弘典、澤田浩武、沼倉周彦、安達昌功、田島敏広 先天性中枢性甲状腺機能低下症の診療状況の全国調査 第 43 回日本マススクリーニング学会 2016年8月27日 札幌

3. 山口健史、森川俊太郎、石津桂、臼井健、田島敏広 TSH, FT4 同時測定による新生児マススクリーニングで発見された甲状腺ホルモン不応症の2例 第43回日本マススクリーニング学会 2016年8月27日 札幌

4. 田島敏広 IGSF1 欠損症 第59回日本甲状腺学会 2016年11月3日東京

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

