

IV 分担研究報告書

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查する。
- (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) 探査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/不明のほかに、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

症例探查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的留意事項

欠損が多いと集計に使用できないので、大半の症例で回答が得られるものとする。

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。

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

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。

複数回答を認める場合は、「複数回答可」

と明示する。

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

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。

カテゴリー選択の場合は、カテゴリー別頻度とする。

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。

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、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)が、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。

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

研究要旨

報告している施設にアンケートを送付し、眼所見、視力について抽出し解析した。また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り、疾患名の統一、診断基準、重症度判定について検討した。さらに 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。眼科医が把握している SOD あるいは SOD 類縁疾患を明らかにすることを目的とした。

その結果、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多く、眼科的重症度分類は視力によって行われるのは妥当と考えられた。さらに透明中隔欠損と視神経低形成があっても神経症状や内分泌症状を伴わない症例がある一方、脳梁欠損に重度の視覚障害および神経症状を持つ症例もあることが判明した。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。

A. 研究目的

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。

B. 研究方法

- 1) 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う。
- 2) 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。
- 3) 小児眼科、神経眼科に興味をもっている約 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。

《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), 2) 眼症状は、ないものと記載のないものはわずか 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、小眼球、追固視不良であった。乳児期になると、眼振、斜視、追固視不良が多かった。視神経の状態は、委縮または低形成との記載であった。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 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。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。

視力以外の眼合併症の記載は69例でされており、眼振、斜視が多かった。

3) 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、視神経低形成はあるものの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。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/40例であった。また透明中隔欠損群の中で8例は両眼ともに光覚なしという重篤な視力障害がみられた。

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。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。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。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。

2) 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。

3) 眼科的には、視神経低形成に斜視と眼振の合併が多く見られた。透明中隔欠損症例は、小児科医が眼球の異常にきづいて眼科医を紹介するケースが多いのに対し、脳梁欠損症例は盲学校から眼科医を紹介されて受診するケースが多いのが特徴的であった。

E. 結論

1) 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委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。

2) 中隔視神経異形成症の眼症状は重篤なことが多く、視力によって行う重症度分類は妥当である。

3) 重篤な視力障害を持ち、眼科医により診察を行われている症例にも神経症状や内分泌症状を伴うことが多く、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. 論文発表

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

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.

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

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

総説

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

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

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
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

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

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

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

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。さらに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を検討した。さらに SOD の早期発見の方法を検討した。

その結果欠損するホルモン、下垂体の形態学的異常にも多様性があること、診断基準・重症度分類は妥当であること、早期発見のために FT4 測定による新生児マススクリーニングが有用であることが明らかになった。

A. 研究目的

1) 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。

2) SOD の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。

3) SOD の早期発見のために、先天性甲状腺機能低下症の FT4 マスクリーニ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

1) 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。

2) 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。

3) 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

1) 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。

2) 23 施設、49 例について内分泌学的検討を行った。低身長、低血糖の頻度が高かった。また欠損ホルモンの組み合わせは多様であった。重症度は新生児期の低血糖症例は重症と考えられた。

3) 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 による新生児マススクリーニ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。診断時年齢は新生児マススクリーニングの行われる 5 日目から結果がでる 10 日目に診断されている。

D. 考案

1) 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。

2) 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。また低身長頻度も多かった。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。

3)早期発見の手段として、新生児マススクリーニングによるFT4測定による中枢性甲状腺機能低下症が手掛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。

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。しかしSODにおける内分泌学的所見は多様である。

2) 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。

3)先天性甲状腺機能低下症のFT4マススクリーニングによりSODが早期発見できる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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

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

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

田島敏広 マススクリーニングで見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
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

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

