

**厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書**

**血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、における新規診断基準と重症度分類の普及と
それを基盤とした遺伝子解析からの病因解明**

研究分担者 川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授

研究要旨

母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の臨床におけるさまざまな問題点を(1)-(3)の活動を通じて検証し、その発展に貢献している。(1)母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群を対象とした本研究班と三村班・井上班の3班統一の新規診断基準・重症度分類がついに完成した。関連学会である日本皮膚科学会、日本形成外科学会、小児神経学会で承認され、厚労省へ提出となった。(2)“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”とのタイトルで、多施設共同の臨床研究を企画し、臨床治験委員会を通過、開始している。すでに獲得された標本のGNAQ遺伝子変異を検証中である。(3) スタージ・ウェーバー症候群の患者会での講演を通じて、患者の疾患に対する啓蒙を行った。

A. 研究目的

(1) 本研究班と「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学病院教授 三村秀文先生)と「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生)で作成された、3班統一の新規スタージ・ウェーバー症候群診断基準・重症度分類を、スタージ・ウェーバー症候群の関連学会である日本皮膚科学会、日本形成外科学会、小児神経学会に承認してもらう。

(2) スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明する。最近、報告されたGNAQ遺伝子異常を含んだ遺伝子異常検討から、臨床研究をすすめる。

(3) スタージ・ウェーバー症候群の患者会との関連を密にして患者目線での検証を行う。

B. 研究方法

(1) 日本皮膚科学会、日本形成外科学会、小児神経学会に直接、連絡し、スタージ・ウェーバー症候群の新規診断基準・重症度分類に対するパブリックコメントを募る。

(2) 臨床研究のタイトルは、“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”。スタージ・ウェーバー症候群と診断され顔面の色素斑がある患者;スタージ・ウェーバー症候群と診断されず顔面の色素斑がある患者を対象とした多施設共同試験である。

(3) スタージ・ウェーバー症候群の患者会で講演し、

最新の研究結果を提示した広報活動を行う。

(倫理面への配慮)

(2) 本臨床試験においてプロトコルを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C. 研究結果

(1) 3班統一の新規診断基準・重症度分類(下記)を、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、小児神経学会へ提出し、パブリックコメントを経て、承認を受けた。そして、厚労省へ提出となった。

**スタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類
<診断基準>**

A 基本所見

- 1 頭蓋内軟膜血管腫
- 2 顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)
- 3 脈絡膜血管腫または緑内障

B 症状

- 1 てんかん
- 2 精神運動発達遅滞
- 3 運動麻痺
- 4 視力・視野障害
- 5 片頭痛

C 検査所見(既存と同様なので省略する)

- 1 画像検査所見
 - 2 生理学的所見
- D 鑑別診断
その他の神経皮膚症候群
- E 遺伝学的検査
GNAQ遺伝子の変異
頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)に関して
< 診断のカテゴリー >
以下の場合に確定診断される。
Aの1項目以上満たし、かつBの2項目以上を有するもの

< 臨床所見(該当する項目に☐を記入する) >

- てんかん発作型(複数選択可)
- ☐全般発作 ☐単純部分発作 ☐複雑部分発作
☐二次性全般化発作 ☐てんかん重積状態
- 頭蓋内軟膜血管腫の脳内局在
- ☐前頭葉 ☐側頭葉 ☐頭頂葉 ☐後頭葉
☐その他 ☐両側
- てんかん外科治療
- ☐焦点切除術 ☐脳梁離断術 ☐多脳葉手術
☐半球離断術 ☐迷走神経刺激療法
- 顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)
- ☐顔面の5%以下 ☐顔面の5%-30%
☐顔面の30%以上
- 運動麻痺 ☐なし ☐あり
- 視力・視野障害 ☐なし ☐あり
- 片頭痛 ☐なし ☐あり

< 重症度分類 >

- ・てんかんおよび精神運動発達遅滞(既存と同様なので省略する)
- ・運動麻痺
Modified Rankin Scaleを用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。
- ・視力・視野障害
下記の尺度を用いて(省略)、中等症以上に該当する患者を対象とする。
- (2) 聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会で承認され、症例の集積中である。そして横浜市立大学遺伝学教室においてGNAQ遺伝子異常の検証を行っている。
- (3) スタージ・ウェーバー症候群の患者会で、血管腫・血管奇形の新分類であるISSVA分類を解説した。スター

ジ・ウェーバー症候群の顔面ポートワイン斑は、毛細血管奇形と変更になることやGNAQ遺伝子異常、さらにはレーザー治療について講演した。

D. 考察

- (1) スタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類の改定は、関係する学会所属の診療科医師の参画によるため、より横断的なものとなる。
- (2) スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係がすすみ、早期診断や治療への応用が期待できる。すなわち、血液での早期臨床診断が可能となる。さらに、出生前診断へも繋がる。遺伝子治療の可能性が広がる。
- (3) 患者の疾患に対する啓蒙がすすんで、診療や臨床研究への更なる展開が起こる。

E. 結論

- (1) 統一した診断基準・重症度分類の完成は、広く診療の発展に貢献できる。
- (2) 本臨床研究を通じて、GNAQ遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。
- (3) 患者啓蒙が確立される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成29年度)

1. 論文発表
川上民裕:血管腫の新分類 - ISSVA分類 - 日本小児皮膚科学会誌 37巻1号 P9-14 2018
2. 学会発表
川上民裕:スタージ・ウェーバー症候群 血管腫病態について 2017年度スタージウェーバー家族の会 総会 スタージウェーバー家族会主催の会 平成30年3月25日(日)13:40~14:10 順天堂大学 10号館会議室

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他 現在のところなし。