

ミトコンドリア病に関する調査研究  
【ミトコンドリア病】

研究代表者 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長

**研究要旨** ミトコンドリア病の症状は多臓器に及び、心疾患、眼疾患、代謝性疾患としても重要な病気である。本研究班ではミトコンドリア病の正確な診断とそれに基づく適切な治療をめざして、グローバルな観点から診断基準・重症度スケールの策定、診療ガイドラインの策定、患者レジストリー構築を実施した。アウトリーチ活動については、患者会勉強会等に協力した。患者レジストリーについては、個人情報保護法に関連した倫理ガイドライン改正に沿う変更を行うとともに、関連学会やグローバルなミトコンドリア病活動グループとの連携などをめざして本格活動の準備を行った。診療ガイドラインの作成は、実用化研究班（村山班）と連携して行い、MINDS型の診療ガイドライン策定に向け、平成28年12月に刊行した「診療マニュアル」の内容改訂を開始した。

研究分担者

- |                                    |                                    |
|------------------------------------|------------------------------------|
| (1) 小坂 仁 自治医科大学小児科                 | (9) 西野一三 国立精神・神経医療研究センター           |
| (2) 大竹 明 埼玉医科大学小児科                 | (10) 中川正法 京都府立医科大学附属北部医療センター       |
| (3) 北風政史 国立循環器病研究センター病院・研究開発基盤センター | (11) 中村 誠 神戸大学大学院医学系研究科 外科系講座眼科学   |
| (4) 古賀靖敏 久留米大学医学部小児科               | (12) 萩野谷和裕 拓桃医療療育センター              |
| (5) 小牧宏文 国立精神・神経医療研究センター           | (13) 松村達雄 国立病院機構東京医療センター           |
| (6) 佐野 輝 鹿児島大学学術研究院医歯学系 精神機能病学     | (14) 村山 圭 千葉県こども病院代謝科              |
| (7) 末岡 浩 慶應義塾大学医学部産婦人科             | (15) 中村好一 自治医科大学                   |
| (8) 田中雅嗣 東京都健康長寿医療センター             | (16) 居林 興輝 産業医科大学産業生態科学研究 所環境疫学研究室 |
| (9) 三牧正和 帝京大学医学部小児科                | (17) 藤本 賢治 産業医科大学医学部 公衆衛生学         |
| (10) 山唄達也 東京大学医学部耳鼻咽喉科             | (18) 大谷 誠 産業医科大学 産業保健データサイエンスセンター  |
| (11) 米田 誠 福井県立大学看護福祉学部             | (19) 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野   |

研究協力者

- (1) 太田成男 順天堂大学  
(2) 岡崎康司 順天堂大学 難病性疾患診断・治療学  
(3) 内野俊平 国立精神・神経医療研究センター  
(4) 杉本立夏 国立精神・神経医療研究センター  
(5) 砂田芳秀 川崎医科大学神経内科  
(6) 須藤 章 榎の会こどもクリニック  
(7) 竹下絵里 国立精神・神経医療研究センター  
(8) 中野和俊 東京女子医科大学病院小児科

A. 目的

ミトコンドリアはすべての細胞内において、エネルギーを産生する小器官である。ミトコンドリアに異常があると、大量のエネルギーを必要とする神経・筋、循環器、代謝系、腎泌尿器系、血液系、視覚系、内分

泌系、消化器系などに障害が起こる。なかでも、中枢神経や骨格筋の症状を主体とするミトコンドリア病が代表的な病型である。

国内においてミトコンドリア病の患者数の厳密な実態調査は行われていない。その理由は患者が多く、診療科に分散していること、診断基準が明確ではなかったことなどが挙げられる。そのもっとも大きな要因は確定診断に必要な病理、生化学、遺伝子検査の専門性が高いことにある。平成27年1月にミトコンドリア病が指定難病に認定され認定基準を制定したが、平成26年10月に策定した「診断基準」はミトコンドリア病を包括的にとらえる事を目指したために、やや複雑な基準となっており、より適切な診断基準への改訂を不断に継続しており、比較的大きな改訂がある場合に難病対策課に変更申請を行うこととしている。

また英国では、ミトコンドリア病の一部の病型で、核移植を用いた生殖補助医療の適用が本格的に試みられ (Nature 465: 82-85, 2010)、少数ながら症例報告がなされている。そのようなグローバルな研究や医療の流れに遅れをとらないような本邦での調査研究が不可欠である。

本研究班では、ミトコンドリア病の検査手段（病理検査、生化学検査、DNA 検査）の標準化と集約的診断体制の確立、本疾患に関する情報提供手段の整備等を行い、臨床病型、重症度、合併症、主な治療の内容などの標準化をめざす。特に、患者レジストリーを進め、具体的な治療に関する臨床研究や治験を進めるコーディネーター役を担うこと、また主に小児のミトコンドリア病を対象としている AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と連携して診療ガイドラインを作成するとともに、市民公開講座や難病情報センター等を活用し、広報活動を行うことを目的とする。

## B. 方法

### 1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

ミトコンドリア病の診断に必要な3種類の検査法（病理検査、生化学検査、遺伝子検査）の標準化と集約的な診断体制の構築を継続する。特に次世代シーケンスを中核とする遺伝子検査の重要性が一段と増し

ており、臨床検査としての遺伝子検査実施体制の構築が行われる中に、ミトコンドリア病の遺伝子検査を位置づける。

#### ① 遺伝子検査の実施と標準化

AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と協力して、国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学などを中心として、mtDNA 検査と核DNA 上の原因遺伝子について、医療の中にもどのように組み込むかを明確にする。また、先端的遺伝子検査（出生前診断）や適切な遺伝カウンセリングの提供体制を整備する。〈後藤、大竹、田中、末岡、杉本〉

#### ② 病理検査の実施

ミトコンドリア異常を病理学的に捉えることは現在でも依然として診断に重要であり、国立精神・神経医療研究センターを中心に検査実施と標準化を行う。骨格筋以外の罹患臓器（心、肝など）の病理所見についても検討する。〈後藤、西野〉

#### ③ 生化学検査の標準化

ミトコンドリア代謝系の異常を捉える生化学検査も確定診断に必要であり、特に小児期早期に発症する重症な代謝疾患を適切な診断できる体制を、国立精神・神経医療研究センター、埼玉医科大学等で拠点化して検査を実施し、標準化を行う。〈後藤、大竹、村山〉

### 2) 認定基準の改定、重症度スケール、グローバルな診断基準作成に参加

新たな難病政策における指定難病として、診断基準と重症度分類の改正作業を行い、厚生労働省に送付した。

〈後藤、古賀、大竹、小牧〉

### 3) 診療ガイドラインの作成

ミトコンドリア病では、多くの臨床病型が知られている。ミトコンドリア病に比較的好く合併する臓器症状を診ている関連診療科（循環器科：北風、耳鼻科：山嵜、精神神経科：佐野、など）の専門医も参加し、AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と協力して、診療ガイドラインの作成の作業を継続した〈全員〉

4) ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワークと情報提供体制の整備とアウトリーチ活動

患者・家族や本疾患を診ている医療従事者に対して、本疾患の医療情報をホームページ等で提供する。また、患者会等での勉強会に講師として参加し、市民公開講座も実施する<小牧、三牧、後藤>

5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

全国の主要な総合病院に対して、小児科、神経内科ばかりでなく、耳鼻咽喉科、眼科、精神科、循環器内科、腎臓内科、糖尿病内科などにも、調査用紙を配布する実態調査を行う。AMED 難治性疾患実用化研究事業の村山班と連携して、日本におけるミトコンドリア病患者レジストリーを構築する。<小牧、大竹、三牧>

6) 生殖補助医療の情報収集と見解のまとめ

ミトコンドリア病、特にミトコンドリア DNA 変異で発症するリー脳症においては、出生前診断や受精卵診断が欧米では行われている。この技術の有用性や倫理的問題について、本研究班で検討する。<末岡、後藤>

## C. 結果と考察

1) 診断フローチャートの作成と検査標準化

ミトコンドリア病の確定診断には、病理検査、生化学検査、遺伝子検査を行い、総合的な評価が必要である。

① 病理検査

骨格筋の病理検査は国立精神・神経医療研究センター（以下 NCNP）が中心となって実施した。

② 生化学検査

検体は線維芽細胞もしくは各臓器を用いている。

NCNP と埼玉医科大学（千葉こども病院）で行われている。NCNP は神経症状を主体とする小児・成人例を、埼玉医科大学では主に代謝異常症状を中心とする乳児、小児例を中心に生化学検査を行った。<後藤、大竹、村山>

③ 遺伝子検査

（拠点形成、検査会社の関与、集約化について）

本疾患は、ミトコンドリア DNA 変異の場合は遺伝型と表現型が一對一に対応しない、核 DNA 上に 200 以上

の原因遺伝子が報告されている、という特徴があるため、可能であれば解析可能な施設に集約すべきである。

改正医療法の施行に伴い、精度管理が必須となって、本研究班研究者が行っている検査は研究としての検査として位置づけを明確にして実施することになった。

研究分担者の大竹、岡崎らは、埼玉医科大学、順天堂大学を中心に、千葉こども病院、自治医科大学、東京都健康長寿医療センターと協力して、特に乳児期発症の重症ミトコンドリア病に関して、酵素診断から網羅的な遺伝子検査にいたる系統的病因検索システムを構築して、実施した。<大竹>

2) 診断基準、重症度スケールについて

平成 27 年 1 月の指定難病の認定に際して、新たな認定基準を作成した（平成 26 年 10 月）。本研究班の分担研究者の多くは、自らの患者における申請作業や各都道府県における認定作業に携わっており、概ね妥当なものとして認識しているが、ミトコンドリア心筋症や肝症などの特異的な病型に対する診断基準の追加等を踏まえて、診断基準の改定を行い、厚生労働省に送付した。しかし、臨床個人票の変更を伴う改訂であったために、今年度変更は実現しなかった。

一方で、乳児期、小児期に発症するミトコンドリア病は重症例が多く、「代謝病」としての性格が前面にでる傾向がある。そのため、小児慢性特定疾患の認定基準は、代謝病として分類を中心とする認定方式をとっている。こちらの改訂は分担研究者の大竹が主に関わっており、理想的には「小漫」と「指定難病」の基準が小児成人移行の問題と同時に検討する事が必要である。

3) 診療ガイドラインの作成

実用化研究班（村山班）と協力して、診療ガイドライン作成を行う予定で、その作業を継続している。問題点はミトコンドリア病は診断基準が明確に確定されていないこともあって、エビデンスとして採用できる研究成果が少ない。最終年度での Minds 方式のガイドライン策定に向けた活動を継続する。

4) ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワークと情報提供体制の整備とアウトリーチ活動

「ミトコンドリア病に詳しい医師のネットワーク」を構築する計画については、当初予定していた全国を7つの地域に分け、それぞれの地域毎にミトコンドリア病をよく知る小児科、神経内科の専門医が担当し、医療情報の提供や実態調査の援助をする計画があった。平成30年度から始まった「難病医療支援ネットワーク」の構想を踏まえた対応策を継続して検討した。

#### 5) 実態調査を兼ねた患者レジストリーの構築

実態調査については、平成25年度にミトコンドリア病の一病型である MELAS に関して、「ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中用発作に対するタウリン療法の開発」研究班（研究代表者：砂田芳秀、川崎医科大学）で行った、日本小児神経学会及び日本神経学会の会員に対するアンケート調査に協力した。しかし、他の臨床病型を含め、ミトコンドリア病全体の状況がつかめていないため、平成27年1月に制定された新たな診断基準に基づく実態調査を行う計画であったが、患者レジストリー構築に手間取り、それに合わせて行う予定の実態調査は来年度に実施することになった。

一方、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（中村好一研究代表者）」との連携を行うこととし、平成30年度から産業医科大学の松田晋哉教授、藤野善久教授に分担研究者として加わり、DPC データを活用した全国の医療機関におけるミトコンドリア病の診断数やその経緯、投与されている薬剤等の調査を行うことで、ミトコンドリア病の医療の実態を把握する研究を開始した。解析結果から、都道府県別の患者分布が実際の登録患者数と関連することがわかり、本法の有用性が確認できた。さらに来年度は NBD データを用いた疫学調査を実施する予定にしている。

患者レジストリーについては、AMED 難治性疾患実用化研究班（村山班）と連携して行うこととし、村山班では主に先天代謝異常症として小児（成人）患者レジストリーを、国立精神・神経医療研究センターでは、神経症状を中心とする成人（小児）患者レジストリーを行うこととした。

国立精神・神経医療研究センターにおけるミトコンドリア病患者レジストリーは、トランスレーショナル・メディカルセンターが実施している筋ジストロフィーの登録事業（Remudy）を敷衍する形態で作業を進めているが、費用等の面、新たな個人情報保護法施行に伴う倫理ガイドライン変更への対応、欧米での患者レジストリー事業との連携待ちの状況があったが、2019年3月から患者登録を開始した。

#### 6) 生殖補助医療の情報収集と見解のまとめ

平成28年10月に、米国ニューヨークの不妊クリニックが、「核移植治療」でミトコンドリア DNA8993 変異をもち、リー脳症の母から健常な子が産まれたと発表した。この方法では、父と母（核ゲノム）に加えて別の女性（ミトコンドリアゲノム）が関わっており、「3人の親」がいる子となる。英国内でも、英国外でも倫理的問題があると議論されてきており、米国では禁止された行為であった。しかし、今回の米国にあるクリニックでは、この行為のほとんどをメキシコで行う事で法をすり抜けていた。その後、ウクライナでも同様な方法で児が誕生している。

日本においては、核移植を行う技術は十分備わっていることから、実際に行うクリニック等が出現しないか懸念がある。したがって、日本においては、臨床研究として情報公開をしながら早期に施行する必要があると考えられ、後藤が文科省特定胚専門委員会において意見を述べるとともに、2019年度から臨床研究への道が開かれることになった。

#### D. 結論

本研究班の活動は AMED 難治性疾患実用化研究班（村山班）と連携しながら進めている。全国レベルの診断体制の整備、診断基準や重症度スケールの改定作業を進めた。生殖補助医療の情報収集と日本での実現可能性について議論し、核移植等の我が国における臨床研究を可能にする道が開けた。患者レジストリーは、種々の要因で格段の進歩はないが、グローバルな視点でバイオバンク（研究試料）との連動を図りながら、着実に進めてゆく必要がある。

E. 健康危険情報  
なし

F. 研究発表

1. 論文発表

**著書、総説**

後藤雄一：ミトコンドリア病. 小児の治療指針（小児科診療 2018 年増刊号），pp. 857-859, 2018

三牧正和：ミトコンドリア遺伝. 臨床遺伝学テキストノート（日本人類遺伝学会編集）. 診断と治療社，東京，42-52, Oct, 2018

---

**原著論文**

Kageyama Y, Kasahara T, Kato M, Sakai S, Deguchi Y, Tani M, Kurida K, Hattori K, Yoshida S, Goto Y, Kinoshita T, Inoue K, Kato T. The relationship between circulating mitochondrial DNA and inflammatory cytokines in patients with major depression. J Affect Disord 233: 15-20, 2018

Mizuguchi Y, Hatakeyama H, Sueoka K, Tanaka M, Goto Y. Low dosage of resveratrol ameliorates mitochondrial respiratory dysfunction and enhances cellular reprogramming. Mitochondrion 34(5): 43-48, 2017

Matsushashi T, Sato T, Kanno SI, Suzuki T, Matsuo A, Oba Y, Kikusato M, Ogasawara E, Kudo T, Suzuki K, Ohara O, Shimbo H, Nanto F, Yamaguchi H, Saigusa D, Mukaiyama Y, Watabe, A, Kikuchi K, Shima H, Mishima E, Akiyama Y, Oikawa Y, Hsin-Jung HO, Akiyama Y, Suzuki C, Uematsu M, Ogata M, Kumagai N, Toyomizu M, Hozawa A, Mano N, Owada Y, Aiba S, Yanagisawa T, Tomioka Y, Kure S, Ito S, Nakada K, Hayashi KI, Osaka H, Abe T. (2017). Mitochondrial Acid 5

(MA-5) Facilitates ATP Synthase Oligomerization and Cell Survival in Various Mitochondrial Diseases. EBioMedicine 20, 27-38.

Kouga T, Takagi M, Miyauchi A, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Murayama K, Klein MB, Miller G, Goto T, Osaka H. (2018). Japanese Leigh syndrome case treated with EPI-743. Brain Dev 40, 145-149.

Neishi H, Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Arishima H, Kikuta K, Yoneda M. Precise evaluation of striatal oxidative stress corrected for severity of dopaminergic neuronal degeneration in patients with Parkinson's disease: A study with <sup>62</sup>Cu-ATSM PET and <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT. Eur Neurol 78: 161-168, 2017

2. 学会発表

**国際学会**

Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, Yoneda M, Kanda F, Kubota M, Okada H, Fujii K. Therapeutic Regimen of L-arginine for Patients with MELAS: 9-year, Prospective, Multicentre, Clinical Research Integrating the Data from Two 2-year Clinical Trials with 7-year Follow-up. 2018 AAN Annual Meeting (American Academy of Neurology). 2018. 4. 21-27 (Los Angeles, USA).

Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, Yoneda M, Kanda F, Kubota M, Okada H, Fujii K. Therapeutic regimen of L-Arginine for Patients with MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research integrating the data from two 2-year clinical trials with 7-year follow-up. 4th European Stroke Organisation Conference. 2018. 5. 16-18 (Gothenburg, Sweden).

Miyauchi A, Kouga T, Jimbo E, Matsuhashi T, Abe T, Yamagata T, Osaka H. Drug screening for mitochondrial disease using fibroblasts from patients with mitochondrial disease. UMDF Mitochondrial Medicine 2018: Nashville USA June 27, 2018 – June 30, 2018

## 国内学会

後藤雄一：ミトコンドリア病診療の現状と未来-オーバービュー. 第60回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 5.31, 2018

三牧正和：ミトコンドリア病診断のピットフォール. 第60回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 5.31, 2018

横山はるな, 齋藤貴志, 竹下絵里, 小牧宏文, 石山昭彦, 本橋裕子, 中川栄二, 須貝研司, 西野一三, 後藤雄一, 佐々木征行: 頭部画像上, 小脳萎縮が先行したミトコンドリア病の診断経過. 第60回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 5.31-6.2, 2018

岩田啓, 石山明彦, 竹下絵里, 本橋裕子, 齋藤貴志, 小牧宏文, 中川栄二, 須貝研司, 西野一三, 後藤雄一, 佐々木征行: m.14453G>A 変異を有する MELAS の臨床経過と脳 MRI 所見の特徴. 第60回日本小児神経学会学術集

会, 千葉, 5.31-6.2, 2018

宮内彰彦, 甲賀健史, 神保恵理子, 松橋徹郎, 阿部高明, 山形崇倫, 小坂仁: ミトコンドリア病に対する新規治療薬, 日本ミトコンドリア学会第18回年会, 2018年12月7日~9日, 久留米

Yuki Mizuguchi, Kou Sueoka, Suguru Sato, Junko Maki, Kenji Sato, Mamoru Tanaka, Daisuke Aoki: Determining the safe cut-off point for preimplantation genetic diagnosis (PGD) of mitochondrial DNA (mtDNA) disorders. 日本産科婦人科学会第70回学術講演会, 5.10-13, 2018

末岡 浩: ミトコンドリア病に対する生殖補助医療からのアプローチ (シンポジウム4). 第60回日本小児神経学会学術集会, 幕張, 5.31-6.2, 2018

## G. 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  
なし

# 資料 1

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
「ミトコンドリア病の調査研究」H29-難治等(難)-一般-035

平成 30 年度 第 1 回班会議

## プログラム

日時：平成 30 年 6 月 10 日（日）13：00～16：00  
場所：東京国際フォーラム G404  
〒100-0005 東京都千代田区丸の内3丁目5番1号  
電話：03-5221-9000

13 : 00 ~ 13 : 05	開会のことば	後藤雄一
13 : 05 ~ 13 : 20	厚生労働省健康局難病対策課からの報告事項 H30年4月開催 意見交換会資料提示	
13 : 20 ~ 13 : 30	難病の新しい医療提供体制について 難病医療支援ネットワークの概要について	
13 : 30 ~ 13 : 50	対象疾患、診断基準、重症度分類	
	【ディスカッション】（現状把握、問題点の抽出、対策） （レーベル病班との調整） 先天性難聴班との調整 小漫との調整	
14:00 ~ 14:10	遺伝学的検査	
	【ディスカッション】（現状把握、問題点の抽出、対策） ① 保険適用について ② IRUDとの関係について ③ その他の論点	
14:10 ~ 14:20	Minds準拠診療ガイドライン作成に向けて	
	【ディスカッション】（現状把握、問題点の抽出、対策） ① エビデンスをどう得るか ② 今後の方針	
14:20 ~ 14:40	コーヒーブレイク	
14:40 ~ 15:00	患者レジストリー	
	難病プラットフォーム事業を含むレジストリー事業の状況 小児レジストリーの進捗状況	後藤雄一 大竹 明



【ディスカッション】（現状把握、問題点の抽出、対策）

- ① 登録に関わること（登録基準、項目、その他）
- ② グローバルな動き
- ③ 具体的なスケジュール

15:00 ~ 15:40	疫学調査研究について DPC研究の概要	中村好一 藤野善久
15:30 ~ 15:40	その他の論点	
15:40 ~ 15:45	今年度の重点を置く活動の確認	
15:45 ~ 15:55	総評	国立保健医療科学院 研究事業推進官 武村真治
15:55 ~ 16:00	閉会のことば	

## 資料 2

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
「ミトコンドリア病の調査研究」H29-難治等(難)-一般-035

### 平成 30 年度 第 2 回班会議

### プログラム

日時：平成 30 年 11 月 23 日（金）10：00～15：30  
場所：TKP東京駅日本橋カンファレンスセンター 206号室  
〒103-0028 東京都中央区八重洲 1-2-16 TG ビル本館  
電話：03-3510-9123

10 : 00 ~ 10 : 05	開会のことば	後藤雄一
10 : 05 ~ 11 : 00	厚生労働省健康局難病対策課からの作業依頼への対応 1) 難病の新しい医療提供体制について 難病医療支援ネットワークなど 2) 対象疾患、診断基準の改訂について 3) 重症度分類について 4) 問い合わせ業務、広報活動（難病情報センター）	
11 : 00 ~ 12 : 00	疫学的研究 DPC研究の進捗状況	藤野善久
12 : 00 ~ 13 : 00	ランチョン・ミーティング 1) ヒト胚取扱いの見直しに関する話題 2) Mitochondrial Medicine SocietyからのRecommendationsの紹介	
13 : 00 ~ 14 : 00	遺伝学的検査に纏わる現状と課題 1) ミトコンドリア病診断に必須な遺伝学的検査の保険収載 2) 検査精度と改正医療法 3) 二次的所見への対応 4) 遺伝カウンセリング体制	
14 : 00 ~ 14 : 15	コーヒーブレイク	
14 : 15 ~ 15 : 15	患者レジストリー 1) NCNPレジストリー事業の状況 2) 小児レジストリーの進捗状況	後藤雄一 大竹 明
15 : 15 ~ 15 : 25	その他の論点	
15 : 25 ~ 15 : 30	総評、閉会のことば	

## 資料 3

### 21. ミトコンドリア病診断基準案 (20151120 村山班、20181123後藤班)

#### 1. 主要項目

##### (1) 主症状

- ① 進行性の筋力低下、横紋筋融解症、又は 外眼筋麻痺を認める。
- ② 知的退行、記銘力障害、痙攣、精神症状、一過性麻痺、半盲、皮質盲、ミオクローヌス、ジストニア、小脳失調などの中樞神経症状のうち、1つ以上を認める。又は手足のしびれなどの末梢神経障害を認める。
- ③ 心伝導障害、心筋症などの心症状、又は肺高血圧症などの呼吸器症状、又は糸球体硬化症、腎尿細管機能異常などの腎症状、又は強度の貧血などの血液症状、~~又は中等度以上の肝機能低下、凝固能低下などの肝症状を認める。~~又は肝障害、黄疸、凝固能低下などの肝症状、又は体重増加不良、繰り返す嘔吐・下痢・便秘等の消化器症状を認める。
- ④ 低身長、甲状腺機能低下症などの内分泌症状や糖尿病を認める。
- ⑤ 強度視力低下、網膜色素変性などの眼症状、感音性難聴などの耳症状を認める。
- ⑥ 新生児期または乳児期に哺乳不良、発達遅滞などを伴う原因不明の高乳酸血症を認める。

#### 2. 検査・画像所見

##### (I)

- ① 安静臥床時の血清又は髄液の乳酸値が繰り返して高い、又は MR スペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。
- ② 脳 CT/MRI にて、大脳基底核、脳幹に両側対称性の病変等を認める。
- ③ 眼底検査にて、急性期においては蛍光漏出を伴わない視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経乳頭近傍毛細血管蛇行、網膜神経線維腫大、視神経乳頭近傍の出血のうち一つ以上の所見を認めるか、慢性期（視力低下の発症から通常6か月以降）における視神経萎縮所見を両眼に認める。
- ④ 腹部エコー、CT/MRI、あるいは肝組織所見にて脂肪肝、あるいは肝硬変の所見を認める。

##### (II)

- ⑤ 骨格筋生検や培養細胞 又は 症状のある臓器の細胞や組織でミトコンドリアの病理異常を認める。

必要に応じて、以下の検査を行い、

- ⑥ ミトコンドリア関連酵素の活性低下 又は コエンザイム Q10 などの中間代謝物の欠乏を認める。または、ミトコンドリア DNA の発現異常を認める。
- ⑦ ミトコンドリア DNA の質的、量的異常 又は ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子変異を認める。

#### 2. 参考事項

##### (ア) 病理検査

特異度が高い。骨格筋病理における、酵素活性低下、又は 赤色ぼろ線維（ゴモリ・トリクローム変法染色における RRF: ragged-red fiber）、高 SDH 活性血管（コハク

酸脱水素酵素における SSV : strongly SDH-reactive blood vessel)、シトクローム c 酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリア病理学的異常を認める。または、骨格筋以外でも症状のある臓器野細胞・組織のミトコンドリア病理異常を認める。核の遺伝子変異の場合は、培養細胞などでミトファジーの変化や融合・分裂の異常を確認する。

(イ) 酵素活性・生化学検査

特異度が高い。罹患組織や培養細胞を用いた酵素活性測定で、電子伝達系、ピルビン酸代謝関連 及び TCA サイクル関連酵素、脂質代謝系関連酵素などの活性低下（組織：正常の 20%以下、培養細胞：正常の 30%以下）を認める。または、ミトコンドリア DNA の転写、翻訳の低下を認める。

(ウ) DNA 検査

特異度が高い。病因的と報告されている、もしくは証明されたミトコンドリア DNA の質的異常である欠失・重複、点変異 (MITOMAP: <http://www.mitomap.org/>などを参照) や量的異常である欠乏状態 (正常の 20%以下) があること、もしくは、ミトコンドリア関連分子をコードする核遺伝子の病的変異を認める。

(エ) 心症状の参考所見

~~心電図で、房室ブロック、脚ブロック、WPW 症候群、心房細動、ST-T 異常、心房・心室負荷、左室側高電位、異常 Q 波、左軸偏位を認める。心エコー図で、拡張型心筋症様を呈する場合は左心室径拡大と駆出率低下を認める。肥大型心筋症様を呈する場合は左室肥大を認める。拘束型心筋症様を呈する場合は心房の拡大と心室拡張障害を認める。心筋シンチグラムで、MIBI 早期像での取り込み低下と洗い出しの亢進、BMIPP の取り込み亢進を認める。~~

心エコー図で、拡張型心筋症、非閉塞性肥大型心筋症、拡張相肥大型心筋症、拘束型心筋症、左室心筋緻密化障害を認める。心電図で房室ブロック、脚ブロック、WPW 症候群、ST-T 異常 (心房細動、心房、心室負荷、左室側高電位、異常 Q 波、左軸偏位) を認める。心筋シンチグラムで MIBI 早期像での取り込み低下と洗い出しの亢進、BMIPP の取り込み亢進を認める。

(オ) 腎症状の参考所見

蛋白尿 (試験紙法で 1+ (30 mg/dl) 以上)、血尿 (尿沈査で赤血球 5 /HPF 以上)、汎アミノ酸尿 (正常基準値以上) を認める。血中尿素窒素の上昇 (20 mg/dl 以上)、クレアチニン値の上昇 (2 mg/dl 以上) を認める。

(カ) 血液症状の参考所見

強度の貧血 (Hb 6 g/dl 以下)、もしくは汎血球減少症 (Hb 10 g/dl、白血球 4000/μl 以下、血小板 10 万/μl 以下) を認める。

(キ) 肝症状の参考所見

~~中等度以上の肝機能障害 (AST, ALT が 200 U/L 以上)、血中アンモニア値上昇 (正常基準値以上) を認める。~~

肝逸脱酵素 (トランスアミナーゼ) 上昇 (正常上限の 2 倍以上)、直接ビリルビン上昇 (1.5mg/dl 以上)、血中総胆汁酸上昇 (100 μmol/l 以上)、脂溶性ビタミン欠乏症状 (ヘパプラステスト 年齢別正常下限未満、くる病所見)、高アンモニア血症 (100 μg/dl 以上)、凝固障害 (PT、APTT の延長 (PT-INR 1.5 以上、APTT 年齢相当の上限

値の1.5倍以上)、フィブリノーゲン低下(100mg/dl未満)、低蛋白血症(TP 5.0g/dl または Alb 3.0g/dl 未満)等を認める。

(ク) 糖尿病の参考所見

血糖値(空腹時 $\geq 126$ mg/dl、OGTT2 時間 $\geq 200$ mg/dl、随時 $\geq 200$ mg/dl のいずれか)と HbA1c (国際標準値) $\geq 6.5\%$  (hA1c(JDS 値) $\geq 6.1\%$ )

(ケ) 乳酸値

安静臥床時の血中乳酸値、もしくは髄液乳酸値が繰り返して、2 mmol/L (18 mg/dl ) 以上であること、又はMRスペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークがある。

3. ミトコンドリア病の診断

確実例 (1)主症候を1個満たし、かつ(2)-Iおよび(2)-IIをそれぞれ1項目以上満たすもの、あるいは、主症候を1個満たし(2)-IIの2項目以上を満たすもの(計3項目必要)

疑い例 (1)①～⑤のうち1項目以上あり、かつ(2)①～⑤のうち、1項目以上を満たすもの(計2項目必要)

4. 難病事業の対象範囲

上記のミトコンドリア病確実例と疑い例のいずれかの症例のうち、別添の重症度分類において、中等症もしくは重症に分類されるものを対象とする。

# 資料 4

## ミトコンドリア病 患者登録用紙

1ページ

記入日	西暦	年	月	日	<b>新規</b>	
ID (病院 カルテ番号)						
病院名:			カルテ番号( )			
患者氏名		生年月日			性別	
ふりがな		(昭和・平成・西暦)			男・女	
漢字氏名:		年 月 日				
自宅情報		〒 電話番号: ( ) - ( ) - ( )				
住所:		メールアドレス: _____				
<small>※PC/パソコンのメールアドレスをご記入ください</small>						
<b>臨床情報</b>						
過去に他のデータベースへの登録						
<input type="checkbox"/> したことはない <input type="checkbox"/> したことがある ⇒ <input type="checkbox"/> JASMIN (J-MO Bank) <input type="checkbox"/> その他 ( )						
患者会などへの参加				家族歴 <small>※いとこ・祖父母・叔父・叔母などの場合は必ず父方が母方も明記してください。</small>		
<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ⇒ ( )				<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ⇒ ( )		
血族婚						
<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり ⇒ <input type="checkbox"/> 両親がいとこ同士 <input type="checkbox"/> それ以外 ( )						
家族診断の根拠						
<input type="checkbox"/> 遺伝子診断 ⇒ 実施施設 ( ) <input type="checkbox"/> 筋生検 <input type="checkbox"/> 家族歴から推定 <input type="checkbox"/> 症状・経過から推察 <input type="checkbox"/> その他 ( )						
診断						
<input type="checkbox"/> MELAS <input type="checkbox"/> MERRF <input type="checkbox"/> 慢性進行性外眼筋麻痺症候群(CPEO) [カーンズ-セイヤ症候群を含む] <input type="checkbox"/> レーベル病 <input type="checkbox"/> その他 ( )						
生化学的異常						
<input type="checkbox"/> 複合体I欠損症 <input type="checkbox"/> 複合体IV欠損症 <input type="checkbox"/> 複合体II欠損症 <input type="checkbox"/> 複合体V欠損症 <input type="checkbox"/> 複合体III欠損症 <input type="checkbox"/> ピルビン酸脱水素酸素欠損症 <input type="checkbox"/> その他 ( )						
遺伝子変異 (ミトコンドリアDNA)						
遺伝子変異が判明している場合は、記入してください						
<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施済み 変異なし <input type="checkbox"/> 実施済み 変異あり ⇒ 検査実施施設 <input type="checkbox"/> 国立精神・神経医療研究センター <div style="text-align: center;">↓</div> <input type="checkbox"/> その他 ( )						
<input type="checkbox"/> 点変異 ⇒ <input type="checkbox"/> 3243 <input type="checkbox"/> 8344 <input type="checkbox"/> その他 ( ) <input type="checkbox"/> 欠失 ⇒ <input type="checkbox"/> 単一欠失 <input type="checkbox"/> 多重欠失 <input type="checkbox"/> 枯渇 (欠乏) <input type="checkbox"/> その他 ( )						
遺伝子変異 (核DNA)						
<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施済み ⇒ 実施施設 ( ) <input type="checkbox"/> 変異なし <input type="checkbox"/> 変異あり ⇒ ( )						

## ミトコンドリア病 患者登録用紙

臨床症状 新規

※初発症状を下記症状から1つだけ選択し、記入してください

初発症状 ⇒ ( ) 年齢 ( ) 歳

※現在の症状に、○をつけてください(複数選択可)

**中枢神経脳卒中様症状**

- ・頭痛 ・吐くこと ・ものが見えにくい
- ・意識障害 ・言葉が出ない ・手足が麻痺
- ・その他 ( )

**筋症状**

- ・筋力が落ちる ・筋痛 ・眼球が動かない
- ・眼瞼下垂 ・その他 ( )

**腎症状**

- ・タンパク尿
- ・その他 ( )

**肝症状**

- ・肝機能障害 ・高アンモニア血症
- ・その他 ( )

**耳の症状**

- ・耳が聞こえにくい
- ・その他 ( )

**消化器症状**

- ・便秘 ・下痢
- ・その他 ( )

**その他の臓器症状** ( )

**中枢神経その他の症状**

- ・ミオカ-双(筋がびくびくする) ・けいれん
- ・手足の感覚の異常 ・発達の遅れ ・認知症
- ・うつ病 ・失調 ・不随意運動
- ・その他 ( )

**心症状**

- ・心筋症 ・心電図異常
- ・その他 ( )

**血液症状**

- ・貧血
- ・その他 ( )

**目の症状**

- ・視力が低下する
- ・その他 ( )

**内分泌症状**

- ・糖尿病 ・身長が低い
- ・その他 ( )

**皮膚症状**

- ・多毛 ・その他 ( )

**検査所見**

乳酸・ピルビン酸

血液乳酸値 ( ) mg/dl    ピルビン酸値 ( ) mg/dl    検査日(西暦) 年 月 日  
 髄液乳酸値 ( ) mg/dl    ピルビン酸値 ( ) mg/dl    検査日(西暦) 年 月 日

頭部MRI \_\_\_\_\_ 検査日(西暦) 年 月 日

眼底検査 \_\_\_\_\_ 検査日(西暦) 年 月 日

筋生検 \_\_\_\_\_ 検査日(西暦) 年 月 日

病理診断施設  国立精神・神経医療研究センター     その他 ( )

その他の検査 \_\_\_\_\_

(臨床検査・画像検査)

**現在の生活状況**

就労     就学     家事労働     在宅療養

入院 病院名 ( )

**患者本人の同意能力**

なし

あり

**現在の治験参加**

いいえ

はい ⇒ 治験名 ( )

**過去の治験参加**

いいえ

はい ⇒ 治験名 ( )

このデータは、医師の確認の元に作成されたものであることを証明します。

<p><b>医師署名</b> (自署)</p> <p>_____</p>	<p style="text-align: center;"><b>医師署名日時</b></p> <p>西暦</p> <p>( ) 年 ( ) 月 ( ) 日</p>
--	---



ミトコンドリア病の調査研究  
【ジュベール症候群関連疾患、レット症候群、MECP2 重複症候群】

研究分担者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

本研究では、(a)レット症候群 (RTT) と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の研究、(b)ジュベール症候群関連疾患 (JSRD) の研究を行なった。

(a) ①レット症候群 (RTT) と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の疫学調査、②遺伝子検査の体制の確立、③MECP2ds の診断基準の作成、④診療ガイドライン作成を行った。これにより、RTT と MECP2ds の自然歴と実態の解明と診療体制の整備を行う。MECP2ds においては、小児慢性特定疾病および指定難病登録を行った。結果的に、稀少性難病である RTT と MECP2ds の診療向上をはかることができる。  
(b) ジュベール症候群関連疾患 (JSRD : セニール・ローケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を含む) の原因遺伝子解析を行った。診断あるいは疑われた 30 症例の解析の結果、20 例の原因遺伝子異常を明らかにした。未解明症例について、全エキソーム解析を進め、全例の解析結果を待って遺伝疫学的解明を行う。また、JSRD の診療ガイドラインを作成し、難病情報センターに提供した。今後も引き続き診療支援を行う。

研究協力者

- (1) 神田祥一郎 東京大学大学院医学系研究科
- (2) 播摩光宣 東京大学大学院医学系研究科
- (3) 真野浩志 東京大学大学院医学系研究科
- (4) 高木真理子 東京都立東部療育センター
- (5) 真野ちひろ 東京都立東部療育センター
- (6) 井手秀平 東京都立北療育センター城南分園
- (7) 小保内俊雅 多摩北部医療センター小児科
- (8) 野田英一郎 東京都立小児総合医療センター
- (9) 北見欣一 東京都立小児総合医療センター
- (10) 星野恭子 瀬川記念小児神経学クリニック

A. 研究目的

本研究では、(a)レット症候群 (RTT) と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の研究、(b)ジュベール症候群関連疾患 (JSRD) の研究を行ない、多角的な診療支援を行う。

(a) ①レット症候群 (RTT) の追跡調査と MECP2 重複症候群 (MECP2ds) の疫学調査を行い、その結果から自然歴、臨床および遺伝学的実態を明らかにし、②遺伝子検査の体制を確立し、③診断基準を作成し、④診療ガイドライン作成をする。MECP2ds においては、小児慢性特定疾病および指定難病登録を行う。さらに、関連学会発表および公開シンポジウム開催し、RTT と MECP2ds の普及と啓発に努める。

(b) ジュベール症候群関連疾患 (JSRD : セニール・ロー

ケン症候群、COACH 症候群、有馬症候群を含む) の原因遺伝子は、すべて繊毛の構造に関連する分子をコードし数 100kDa に及ぶ巨大分子である。遺伝子解析の困難さに加えて、疾患の稀少性のために遺伝子診断に至る症例が少ないのが現状である。そこで、次世代シーケンサーを用いて、効率的な遺伝子解析を行う。また、JSRD の診療ガイドラインを作成し、診療支援を行う。

B. 研究方法

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究 : ①疫学調査とその解析 : RTT 患者データベース登録されている患者の追跡調査を行う。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を明らかにする。また、MECP2ds 患者の疫学調査は小児神経学会ネットワークと主要な医療・療育機関へのアンケートを行う。MECP2ds 患者の疫学調査の結果、必要に応じて遺伝子診断を行う。遺伝子診断は次の②の体制下で行う。MECP2ds の患者数 (有病率) と実態を明らかにする。これらの臨床データを基に患者家族会の協力下で MECP2ds 患者データベースを構築する。

②遺伝子診断の体制整備 : RTT の遺伝子診断は、MECP2 と FOXP1, CDKL5 について調べる。MECP2ds の遺伝子診断は MLPA 法あるいは定量 PCR 法によるスクリーニング後、アレイ CGH と FISH 法により行う。

(b) JSRD の臨床研究 : 臨床的に JSRD と診断あるいは疑われた 30 例患者の遺伝子解析を行った。はじめに、ター

ゲットシーケンス解析を行い、遺伝子異常が見つかった際には、各種データベースから病因性を探索し、サンガー法による検証を行った。遺伝子異常がなかった場合は、全エクソーム解析を行った。

遺伝子診断は、当該施設の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意を得て行われた。

MINDS に準拠したレビューと手続きを行い、JSRD の診療ガイドラインを作成した。

### C. 結果

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究：①疫学調査とその解析：RTT 患者データベースに登録されている 150 例の登録者に対して、現況調査として再度登録用紙の提供を依頼した。MECP2ds の疫学調査は、患者会の協力のもと診断基準を作成した。疫学調査の結果、対象 740 施設のうち 589 施設から回答を得た（回答率 79.6%）。39 施設、54 名の患者がいることがわかった。二次調査を 39 施設に対して行ない、解析中である。これらの結果より、厚生労働省難病対策課に対して、小児慢性特定疾病および指定難病登録申請を行った。

②遺伝子診断の体制整備：患者会の協力のもと、MECP2ds の遺伝子診断は MLPA 法、定量 PCR 法とアレイ CGH と FISH 法による検査体制を確立した。

(b)JSRD の臨床研究：遺伝子解析した 30 例のうち、病因性が考えられた遺伝子異常は 20 検体であった。ターゲットシーケンス解析の検出率は低かった。ミスセンス変異と欠失が多く認められた。*C5ORF42*、*CEP290* と *TMEM67* が多かった。*CEP290* と *TMEM67* は約 10% 程度と報告され、比較的頻度が高い原因遺伝子とされていたが、今回の解析では頻度は高くなった。

JSRD の診療ガイドラインを作成し、日本小児神経学会のレビュー、修正等を経て完成し、難病情報センターに提供した。

### D. 考察

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究：RTT の自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。また、MECP2ds の疫学調査は、これまで世界的にも報告がなく、貴重な資料を提供することができる。MECP2ds の小児慢性特定疾病および指定難病の未登録は、幼小児期から成人に至る長期の医療・療育を強いられる患者およびその家族にとって、早期に解決しなければならない。

(b)JSRD の臨床研究：遺伝子診断システムを確立し、原因遺伝子の発見に貢献した。JSRD の診療ガイドラインと合わせて、診療支援体制が確立してきた。しかし、遺伝子診断は高額で高度な技術を要することから、継続的な診断には経済的な支援が必要である。

### E. 結論

(a) RTT と MECP2ds の臨床研究：RTT 患者データベース登録の追跡調査と MECP2ds 患者の疫学調査を行なっている。また、対象疾患の遺伝子診断体制を整備した。MECP2ds の小児慢性特定疾病および指定難病の早期登録が必要である。

(b)JSRD の臨床研究：JSRD の遺伝子診断を確立した。しかし、高額で高度な技術であり、継続的な診断には経済的な支援が必要である。また、JSRD の診療ガイドラインを作成した。これらにより、診療支援体制が確立してきた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 伊藤雅之. レット症候群の概要. 難病と在宅ケア 2018; 24(5):30-34.
2. Itoh M, Ide S, Iwasaki Y, Saito T, Narita K, Dai H, Yamakura S, Furue T, Kitayama H, Maeda K, Takahashi E, Matsui K, Goto Y, Takeda S, Arima M. Arima Syndrome with specific variations of *CEP290* gene; clinical comparison with Joubert syndrome and Joubert syndrome-related diseases. *Brain Dev* 2018;40(4):259-267.

#### 2. 学会発表

1. 伊藤雅之. レット症候群患者データベース. レット症候群・MECP2 重複症候群 合同シンポジウム in Tokyo. 東京. 2019年2月3日.
2. 伊藤雅之. 治験・臨床研究に向けたレット症候群患者データベースの活用. 第60回日本小児神経学会 共同研究支援委員会主催セミナー 第二部：エキスパートに聞く「患者登録システムを活用した治験・臨床研究の推進」. 幕張. 2018年6月1日.
3. Itoh M. Genetic distribution of Joubert syndrome and Joubert syndrome related diseases in Japan. *EMBO Workshop Cilia* 2018, Copenhagen, Denmark, 2-5 October 2018.

### G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## Rett syndrome patient database registry form

※Registration Number \_\_\_\_\_

Please circle the number corresponding to the best answer choice. Please check the relevant  (multiple answers possible). NB:  for patients  for patients(or doctors)  for doctors

En. ( )yy ( )mm ( )dd

**Patient information**

Name ( )

Registration Number (if you have one) ( )

Birth Date ( )yy ( )mm ( )dd

Age ( )year ( )month Sex F • M

**Address**

Postal code

Address

Phone number ( ) -

**Hospital information**

Hospital Name ( )

Supervising physician ( )

Phone number ( ) -

Patient number ( )

**Perinatal information**

Abnormality during pregnancy 1 No 2 Yes Abnormality during delivery 1 No 2 Yes ( )

Gestational age ( )W ( )D

At birth BW( )g HC( )cm  
HT( )cm CC( )cm

**Developmental history (when was patient first able to do the following?)**

Control head mov ( )mo Roll over ( )mo

Stand and sit ( )mo Crawl ( )mo

Crawl ( )mo Walk by self ( )mo

Laugh (responsive) ( )mo Exhibit shyness before ( )mo

Utter a v ( )mo Form a sente ( )mo

**The first symptom you noticed and the age (multiple choice)**

Always sleeping  Too weak to suckle  Floppy

Eye-contact difficulty  Strange eye  Frequent crying

Suspected abnormality on health exam

Other ( )

Age ( )Yr ( )Mo

**Required for typical or classic Rett syndrome (Check the condition today)**

1. Regression<sup>\*1</sup> 1 No 2 Yes ( )Yr ( )Mo  
Period of regression followed by recovery or stabilization ( )Yr ( )Mo  
 Stabilization  Recovery  No recovery or stabilization

2. Regression of hand skills<sup>\*2</sup> 1 No 2 Yes 3 No gain  
Upper limb functions<sup>\*3</sup> Present level ( ) Best level to date ( )

3. Stereotypic hand movements 1 No 2 Yes ( )Yr ( )Mo  
 Wringing/squeezing  Clapping/tapping  Washing/rubbing  
 Mouthing  Other ( ) (multiple choice)

4. Regression of acquired communication skills<sup>\*4</sup> 1 No 2 Yes 3 No gain  
Level of communication  
Expression of words and sounds<sup>\*5</sup> Present level ( ) Best level to date ( )  
Expression of intentions<sup>\*6</sup> Present level ( ) Best level to date ( )

5. Abnormality in crawling/walking 1 No 2 Yes (If you chose yes, answer the questions below)

Crawling 1 Normal 2 Irregular 3 Disabled

Walking 1 Normal 2 Irregular 3 Disabled

Motor skills<sup>\*7</sup> Present movements ( ) Best level to date ( )

**Other symptoms (1) (Indicate present condition)**

1. Body measurements HT( )cm BW( )kg HC( )cm

2. Symptoms 1 No 2 Yes (If you chose yes, answer the questions below)

• Microcephaly 1 No 2 Yes 3 Unknown

• Reduction of head circumference increase 2 No 3 Yes 4 Unknown

• Failure to thrive/short stature 3 No 4 Yes 5 Unknown

• Small hands or feet 4 No 5 Yes 6 Unknown

• First menstruation 1 No 2 Yes ( )Yr ( )Mo

3. IQ 1 <20 2 21-35 3 36-50 4 51-69 5 70-84 6 ≥85  
Measurement  Clinical observation  Enjoji  Tsumori/Inage  Other ( )

4. Mental abnormality 1 No 2 Yes (If you chose yes, answer the questions below)

• Autism 1 No 2 Yes 3 Unknown

• Epilepsy 2 No 3 Yes 4 Unknown

• EEG abnormality 3 No 4 Yes 5 Unknown  
 slow waves on background activity  epileptic abnormal waves  disappearance of spindles  other ( )

**Signature of supervising physician**

I certify that the above information is accurate.

( )yy ( )mm ( )dd  
(Name)

**Other symptoms (2) (Indicate present condition)**

5. Movement symptoms 1 No 2 Yes (If you chose yes, answer the questions below)

• 4. Stereotypic movements 1 No 2 Yes 3 Unknown  
Region (multiple answers allowed)  Mouth  Tongue  Upper limb  Lower limb  Other ( )

• Inappropriate laughing 1 No 2 Yes 3 Unknown

• Inappropriate screaming 1 No 2 Yes 3 Unknown

• No eye contact 1 No 2 Yes 3 Unknown

• Diminished response to pain 1 No 2 Yes 3 Unknown

6. Muscle tone symptoms 1 No 2 Yes (If you chose yes, answer the questions below)

• Hypotonia 1 No 2 Yes (Region:  whole body  upper limb  lower limb  trunk)

• Hypertonia 1 No 2 Yes (Region:  whole body  upper limb  lower limb  trunk)

• Change from hypotonia to hypertonia 1 No 2 Yes

• Bruxism when awake 1 No 2 Yes 3 Unknown

• Involuntary movement 1 No 2 Yes 3 Unknown  
If you chose yes,  Dystonia  Dyskinesia  Myoclonus  
(Multiple answers allowed)  Hypokinesia  Tremor  Unclassifiable

7. Autonomic nervous symptoms 1 No 2 Yes (If you chose yes, answer the questions below)

• Peripheral vasomotor disturbances<sup>\*\*8</sup> 1 No 2 Yes 3 Unknown

• Cold hands and feet 1 No 2 Yes 3 Unknown

• Breathing disturbances when awake 1 No 2 Yes 3 Unknown  
if you chose yes,  Hyperventilation  Breath holding spells  Aerophagia  Rapid sigh/sputter

• Arrhythmia 1 No 2 Yes 3 Unknown  
 Long QT  Other arrhythmia ( )

• Impaired sleep pattern 1 No 2 Yes 3 Unknown  
 Long sleep in infancy  Other problems ( )

8. Gastrointestinal symptoms 1 No 2 Yes (If you chose yes, answer the questions below)

• Hypersalivation 1 No 2 Yes

• Dysmaseis 1 No 2 Yes ( No chewing  Swallowing without chewing  Other)

• Dysphagia 1 No 2 Yes ( drooling  aspiration  the others)

• Time spent eating 1 <30min. 2 30-60min. 3 >60min.

• Refusal to eat 1 No 2 Yes

• Constipation 1 No 2 Yes

9. Orthopedic symptoms 1 No 2 Yes (If you chose yes, check the questions below)

• Past history of orthopedic problems  Visited hospital for medical check-up  Saw a doctor when problems happened  Other

• Hip joint Left  Normal  Adduction  Dislocation  Unknown  
Right  Normal  Adduction  Dislocation  Unknown  
Operation 1 No 2 Yes ( )yy ( )mm

• Ankle joint Left  Normal  Equinus foot  Varus  Valgus  Hollow foot  Unknown  
Right  Normal  Equinus foot  Varus  Valgus  Hollow foot  Unknown  
Operation 1 No 2 Yes ( )yy ( )mm

• Spinal disease 1 No 2 Yes 3 Unknown (If you chose yes, check the questions below)  
 Scoliosis  Kyphosis  Lordosis ( )yy ( )mm~

10. Dental disease 1 No 2 Yes (If you chose yes, check the questions below)

• Past history of dental disease  Visited hospital for medical check-up  Saw a doctor when problems happened  Other

• Dental symptoms 1 No 2 Yes 3 Unknown (If you chose yes, check the questions below)  
 Malalignment  Malocclusion  Abrasion  Other ( )

11. Other symptoms

**Exclusion Criteria**

Neurometabolic or neurodegenerative diseases 1 No 2 Yes

Brain injury secondary to trauma (peri- or postnatally) 2 No 3 Yes

**Genetic testing**

1 Done 2 Planning 3 Not yet  
Test center ( )

MECP2 gene analysis 1 Done 2 Not yet 3 Unknown  
Method 1 Direct sequencing 2 MLPA 3 Other ( )

Abnormality on MECP2 1 No 2 Yes  
Test results<sup>\*9</sup> ( )

Analysis of other genes  Not yet  CDKL5  FOXP1  Other ( )

Genetic abnormality besides MECP2 1 no 2 yes  
Test results ( )

**Diagnosis**

1 Typical or classic RTT

2 Atypical or variant RTT

3 Not diagnosed with Criteria 2010 but can be diagnosed as Rett syndrome

4 Not Rett syndrome but has the MECP2 mutation

Name of institute:

Address:

Phone:

E-mail:

We will contact you if we require clarification for any of your answers.

Masayuki Itoh, M.D. Ph.D.  
Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute for Neuroscience

## Database registration guide for Rett syndrome in Japan

### 1 Purpose

Rett syndrome is a neurodevelopmental disease involving the loss of acquired, purposeful hand movements and acquired spoken language, communication disorder, gait abnormalities, and stereotypic hand movements. The patients are mostly female. Recent research has shown that the symptoms vary widely among patients. Several non-Japanese databases have already been established, and clinical trials have been launched. A Japanese nation-wide survey of Rett syndrome launched in 2011 confirmed that there were patients with Rett syndrome in Japan as well.

In response to these findings, we established a database for Rett syndrome in Japan to clarify the clinical features among domestic patients and to provide the foundations for future clinical trials and research. Registration will be decided by the patients and their families after their informed consent is obtained. We hope that the database will be of service to patients, physicians, and researchers in the coming years.

### 2 Privacy policy

The database will consist of a registry of the patients' personal clinical and genetic data. We ask the patients, their families, and their physician to help us in making the registration form, which will be kept at the National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) under the charge of Dr. Masayuki Itoh, the chief privacy officer (CPO), to ensure the protection of patients' private information.

Personal information linked to research subjects will be anonymized (when necessary, the information will be labeled with an identifying code to make it possible to distinguish between individuals). The database will be password-protected and stored at the NCNP under the supervision of the Rett Syndrome Support Organization.

The personal data will be promptly deleted if the patients or their families so wish.

### 3 Expenses and problems

This project is entirely supported by the Health Labour Sciences Research Grant and the research fund of the Rett Syndrome Support Organization. Therefore, patients and their families are not required to pay to participate or register.

Furthermore, we will do our utmost to protect against any problems with database management.

### 4 Publication

We will publish the anonymized data on our website after they are statistically processed. The results will include the number of registered patients, their geographical distribution, genetic information, and so on.

(1) Website

① The homepage of The Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine is: <http://ped-kurume.com/Rett/index.html>

② The homepage of the Rett Syndrome Support Organization is: <http://npo-rett.jp>

(2) Contact

Please feel free to contact us with any question about the database, management of personal information, or any other aspect of this project.

Masayuki Itoh, MD, PhD

Project leader, NCNP

E-Mail: [itoh@ncnp.go.jp](mailto:itoh@ncnp.go.jp)

5 Notes

Please read the notes below carefully before completing the registration form.

The registration form has spaces for the registration number, a green section, blue section, and purple section. Please complete the form by following the instructions below. You can see the latest diagnostic criteria for RTT at the end of the instructions.

Please leave the registration number blank. A registration number will be assigned to you later for the initial registration. As soon as you have been issued a registration number, enter the registration number in the space provided for the past-registration number in the patient information column. Do NOT write the registration number in the blank at the top of the form.

For patients, their family, and care givers:

Please complete the green and blue sections. If you are unable to complete the blue section on your own, ask your doctor for assistance.

For the doctors:

Please complete the purple section of the form. If your patients, their family, or the care givers ask you to complete the blue section, or if any of part of the blue section has been left incomplete, please fill in the required information.

There are two types of question: a number-selection type and the check-box selection type. Please circle only one number for each of the number-selection questions. For the check-box selection questions, please check all applicable items. If the patient has not received the appropriate examinations or the questions are difficult to answer, please check 'Unknown.'

Please update the database each year after registration. Updating patient information is crucial for the continuing usefulness of this database.

After completing the registration form, please send it to the address given below by post. Before sending the form, please confirm that you have not forgotten to include your email address.

We will inform you of our receipt of the form.

If you have any questions, please send your inquiries by email.

Contact :

Masayuki Itoh, M.D., Ph.D.

4-1-1 Ogawa Higashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo, Japan

Department of Mental Retardation and Birth Defect Research (Shippei Kenkyuu Dai 2 Bu), National Institute for Neuroscience

National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Postal code: 187-8502

Explanation

The following supplementary explanations are meant to clarify difficult questions. The number of each explanation corresponds to an item on the form.

※1 Regression means the patient's loss of the ability to do a certain activity including physical and mental activities, hand movements, and verbal communication.

※2 Regression in hand skills can be positive even if the regression is slight. If the patient has never tried using his or her hands, circle the answer "No gain."

※3 Choose the number of the item that best describes the function of the patient's upper limb(s).

1. The patient uses his or her hands in daily activity or play.
2. The patient can grip and throw objects without using the hands.
3. The patient is unable to throw an object because he or she cannot grasp it firmly.

4. The patient is unable to grasp objects.

※4 Regression in verbal communication can be positive even if the patient does not try to speak out. If the patient has never tried to utter any sound, circle the answer, “No gain.”

※5 Choose the number of the item that best describes the patient’s speech habits in “Expression of words and sounds.”

1. Two-word sentence or longer
2. One word
3. Babbling
4. No utterance

※6 Choose the item that best describes the patient’s ability to express his or her intentions in “Expression of the intention.”

1. Able to express intentions in words or vocalizations
2. Able to express intentions by gestures or sounds but not in words or vocalizations
3. The patient does not express his or her intentions

※7 Choose the item that best describes the patient’s motor skills for “Motor skills.”

1. Able to walk stably without assistance
2. Able to walk unstably without assistance
3. Crawls or leans on supports while walking
4. Slides from place to place while sitting
5. Crawls on hands and knees
6. Crawls on belly
7. Able to roll over
8. Unable to roll over

※8 The vasomotor reflex is the constriction or dilatation of blood vessels in response to a stimulus such as cold, pain, excitement, etc. Check the box corresponding to the items that best describes the patient’s symptoms (except for cold limbs).

※9 Please describe genetic abnormalities as in the given example:

E.g., c.763C>T, p.R255X

## ジュベール症候群関連疾患

(Joubert Syndrome and related disorders : JSRD)

## 診療ガイドライン 2018

厚生労働科学研究費補助金事業

「ジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の診療支援と  
診療ガイドライン作成・普及のための研究」研究班

研究代表者 伊藤 雅之

ジュベール症候群関連疾患 (JSRD) 診療ガイドライン作成グループ



## 診療ガイドラインの刊行にあたって

伊藤 雅之

国立精神・神経医療研究センター

ジュベール症候群 (Joubert Syndrome, JS) は、1969 年の発表以来、多くの臨床報告がされ、多くの原因遺伝子が発見されている。臨床的には、頭部画像の小脳虫部欠損と脳幹形成異常を示す molar tooth sign (MTS) を特徴とし、精神運動発達の遅れ、眼球運動と呼吸運動の異常を呈する疾患である。その後、同様の症状に加えて眼、腎、肝など多彩な臓器の障害を併せ持つ疾患が報告され、現在ジュベール症候群関連疾患 (Joubert Syndrome and related disorders, JSRD) と総称されている。これらの疾患には、MTS だけでなく繊毛障害という共通の病態が想定されている。

本邦の JSRD 研究は多くないが、2011 年度より厚生労働省の研究班 (有馬症候群の疫学調査および診断基準の作成と病態解明に関する研究 (H23-難治-一般-065)) が立ち上がり疫学研究を中心に進められた。これまでに、診断基準、遺伝子検査、指定難病登録等を行い、この診療ガイドラインを集大成と位置付けている。当初、ここまで広く発展するものか不安があったが、多くの医師、患者ならびに関係者の協力なくして至ることはできなかった。ここに、深く感謝の意を表す。

多くの医師にとって、聞いたこともない疾患名が並んでいることと推察する。そのような医師にこそ、本書を手にとっていただきたい。広く、小児科医や内科医にも参考となれば幸いである。

本書作成にご尽力いただいた執筆者をはじめ、関連学会の皆様に深く感謝し、このガイドラインが有効に活用されることを念願する。

2018 年 初冬の武蔵

「ジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の診療支援と  
診療ガイドライン作成・普及のための研究」研究班

研究代表者	伊藤 雅之	(国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第二部 室長)
研究分担者	岡 明	(東京大学医学部附属病院 小児科 教授)
	岩崎 裕治	(東京都立東部療育センター 小児科 副院長)
研究協力者	井手 秀平	(東京都立北療育医療センター城南分園 園長)
	小保内 俊雅	(東京都保健公社多摩北部医療センター 小児科 部長)
	神田 祥一郎	(東京大学医学部附属病院 小児科 助教)
	北見 欣一	(東京都立小児総合医療センター 神経内科 医師)
	高木 真理子	(東京都立東部療育センター 小児科 医師)
	播摩 光宣	(東京大学医学部附属病院 形成外科・美容外科 助教)
	真野 ちひろ	(東京都立東部療育センター 小児科 医師)
	真野 浩志	(東京大学医学部附属病院 リハビリテーション科 医師)
	野田 英一郎	(東京都立小児総合医療センター 眼科 医長)

## 目次

	内容	ページ番号
	診療ガイドラインの作成方法について	1
	JSRD 診療ガイドライン作成委員会の体制 作成経過	2
	エビデンスレベルと推奨グレードについて	
	用語・略語一覧	3
	項目・CQ と執筆担当者一覧	5
1.	ジュベール症候群関連疾患の概要	8
2.	診断	13
3.	遺伝子診断とその意義	21
4.	検査	29
5.	臨床症状	
1)	眼症状	43
2)	腎症状	51
3)	肝症状	54
4)	中枢神経症状	58
5)	身体的特徴	67
6.	治療	
1)	眼障害	72
2)	腎機能障害・腎不全	74
3)	肝障害	78
4)	中枢神経系の障害	79
5)	呼吸障害	85
6)	形態学的な障害	91
7.	リハビリテーション	94
8.	福祉制度	98
9.	家族会	100

## 診療ガイドラインの作成方法について

岩崎 裕治

ジュベール症候群関連疾患（JSRD）診療ガイドライン作成副委員長

ジュベール症候群関連疾患（Joubert Syndrome and related disorders、JSRD）は稀少な疾患群であり、その診療ガイドラインは、今のところ存在していない。しかし、幼少期より腎や肝の障害を合併することもまれではなく、また多科の連携が必要とされることもあり、早期に診療ガイドラインの作成が必要とされていた。

そこで今回、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「ジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究」の研究班において、診療ガイドラインの作成に取り組んだ。

今回のガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考にして作成を行った。しかし、システマティックレビューを行ったところ、稀少疾患なため、大規模無作為比較研究や大規模コホート研究はほとんどみられず、エビデンスの高い比較的多数症例を分析した研究論文なども多くなかった。そこでクリニカルクエスションは設定しても、エビデンスのある報告がみあたらないものに関しては記載にとどめた。作成企画は研究班のガイドライン作成統括委員会で行い、システマティックレビューチームが文献をレビューし、各項目を作成グループのメンバーで分担して執筆、作成した。

なお、本文において、ジュベール症候群を含むジュベール症候群関連疾患をすべて JSRD と表記している。（p. 12-16 ジュベール症候群関連疾患の概要 の章は除く）

## JSRD 診療ガイドライン作成委員会の体制

伊藤 雅之

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究（H28-難治等（難）一般-010）の班員を中心に、委員長1名（岡 明）、副委員長1名（岩崎 裕治）、委員10名で構成し、小児科一般はもとより、神経内科、腎臓内科、眼科、形成外科、リハビリテーション科、脳外科と多彩な分野からの参加いただいた。その他、事務局1名（伊藤 雅之）を置き、JSRD 診療ガイドライン作成委員会を組織した。

## 作成経過

2016年にJSRD 診療ガイドライン作成委員会を組織し、2016年6月26日に第1回会議を行った。2016年10月6日（第2回会議）で、クリニカルクエスチョン形式のガイドラインとすることを決定した。その後、クリニカルクエスチョンを作成し、2017年1月より文献検索を開始した。文献検索期間は、2007年1月から2016年12月までとし、必要に応じて文献を追加した。執筆担当者によるレビューと原稿作成を2017年10月まで行った。集散した原稿を編集し、2017年11月23日（第3回会議）にて全体の内容と記述についての修正を委員会で決定した。2018年3月に再編集した。2018年6月より、日本小児神経学会に査読を求め講評を得て、対応を協議し、最終原稿を作成し、2018年12月に完成した。

本ガイドラインの作成に関する資金は、厚生労働省研究班が負担した。すべての委員は、開示すべき利益相反がないことを確認している。

## エビデンスレベルと推奨グレードについて

前記のごとく、論文による根拠が乏しい設問が少なくないことからエビデンスレベルの設定を行わないことを基本とし、推奨グレードを以下のように設定した。推奨グレードはガイドライン作成委員会にて検討し決定した。なお、これによっても推奨グレードを判断できない設問に対しては記載しないこととした。

推奨グレード	推奨の内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C	行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない
D	行わないように勧められる

略語一覧

略語	原語	説明
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ARB	AngiotensinII Receptor Blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ASD	Autism Spectrum Disorder	自閉スペクトラム症
ASV	Adaptive Servo Ventilation	順応性自動制御換気
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
CM	Cerebellar Malformation	小脳奇形
COACH	Cerebellar vermis hypoplasia/aplasia, Oligophrenia, Ataxia, Coloboma, and Hepatic fibrosis	
CORS	Cerebello-Oculo-Renal Syndrome	
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	持続的陽圧換気法
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神障害の診断と統計マニュアル
DTI	Diffusion Tensor Imaging	拡散テンソル画像
eGFR	estimate Glomerular Filtration Rate	推定糸球体濾過量
ERG	Electroretinogram	網膜電図
JS	Joubert Syndrome	ジュベール症候群
JSRD	Joubert Syndrome and related disorders	ジュベール症候群関連疾患
MBD	Mineral-Bone-Disorder	骨ミネラル代謝異常
MRCP	MR Cholangiopancreatography	磁気共鳴胆管膵管造影法
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
MTS	Molar Tooth Sign	
NAG	N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase	N-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	
NiPPV	Non-invasive Positive Pressure Ventilation	非侵襲的陽圧換気療法
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OFD	oral-facial-digital, oro-facio-digital	口-顔-指

略語	原語	説明
PAP	Positive Airway Pressure	陽圧換気
PEG	Percutaneous Endoscopic Gastrostomy	経皮内視鏡的胃瘻造設術
PEKT	Preemptive Kidney Transplantation	先行的腎移植
RA	Renin-Angiotensin	レニン-アンジオテンシン
RCT	Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験
REM	Rapid Eye Movement	急速眼球運動
SCP	Superior Cerebellar Peduncle	上小脳脚
TVPS	Test of Visual-Perceptual Skills	視知覚スキル検査
VE	Videoendoscopy	嚥下内視鏡
VEP	Visual Evoked Potentials	視覚誘発電位
VF	Videofluoroscopic examination of swallowing	ビデオ嚥下造影検査

## 項目・CQと執筆担当者一覧

項目	CQ	執筆担当者
1. JSRD の概要		岩崎 裕治
	1-1. ジュベール症候群関連疾患とは	
	1-2. ジュベール症候群関連疾患に含まれる従来の疾患概念	
	1-3. 疫学	
2. JSRD の診断		岩崎 裕治
	<診断基準>	
	1) ジュベール症候群関連疾患（有馬症候群を除く）	
	2) 有馬症候群	
3. 遺伝子診断とその意義		伊藤 雅之
	CQ3-1 遺伝子診断は診断に有用であるか	
	CQ3-2 遺伝子異常の種類と臨床型とは関連があるか	
	CQ3-3 本邦の遺伝子異常と海外の遺伝子異常とに違いがあるか	
	CQ3-4 遺伝カウンセリングは有効であるか	
4. 検査		
	CQ4-1 眼底検査、網膜電位検査を行う意義は何か	北見 欣一／ 野田 英一郎
	CQ4-2 腎機能障害の評価のための検査とフォローは何か	神田 祥一郎
	CQ4-3 JSRD にみられる肝合併症の診断に有用な検査は何か	岡 明
	CQ4-4 中枢神経系における有用な画像検査は何か	井手 秀平
	CQ4-5 中枢神経系、発達などの定期的なフォローは何か	井手 秀平
5. 臨床症状		
1) 眼症状		北見 欣一／ 野田 英一郎
	CQ5-1-1 眼科的合併症の特徴と頻度はどのくらいか	
	CQ5-1-2 JSRD に特徴的な網膜の所見は何か	
	CQ5-1-3 網膜症はいつから現れどのような経過をたどるのか	
	CQ5-1-4 眼球運動失行の特徴は何かあるのか	
	CQ5-1-5 JSRD の網膜症・眼球運動失行以外の眼科的異常は何か	
2) 腎症状		神田 祥一郎
	CQ5-2-1 JSRD の腎障害の特徴は	
	CQ5-2-2 腎不全はどのような症状がいつから現れどのような経過をたどるのか	
3) 肝症状		岡 明
	CQ5-3-1 JSRD にみられる肝合併症の特徴と頻度はどのくらいか	



	CQ5-3-2 JSRD に肝合併症がみられる場合の 症状はどの様なものか	
	CQ5-3-3 JSRD に肝合併症の予後はどの様なものか	
4) 中枢神経症状	CQ5-4-1 てんかんの合併率ほどの程度か	井手 秀平
	CQ5-4-2 JSRD の知的発達の特徴は何かあるのか	
	CQ5-4-3 行動障害の合併、特徴はあるのか	
	CQ5-4-4 自閉症との合併は多いのか	
	CQ5-4-5 嚥下障害、口腔機能障害の合併ほどの程度か	
	CQ5-4-6 麻酔の際に注意すべきことはあるか	
5) 身体的特徴	CQ5-5-1 JSRD に特徴的な顔貌はあるのか	高木 真理子 ／岩崎 裕治
	CQ5-5-2 顔貌以外に JSRD を疑う形態異常の症状はあるのか	高木 真理子 ／岩崎 裕治
	CQ5-5-3 JSRD に合併する多指症の特徴は	播摩 光宣
6. 治療	CQ6-1-1 網膜症の治療はいつ頃から開始されるべきか	北見 欣一 ／野田 英一郎
1) 眼障害	CQ6-1-2 網膜症の治療で何が推奨されるのか	
	CQ6-1-3 眼球運動失行の治療で何が推奨されるのか	
2) 腎機能障害・ 腎不全	CQ6-2-1 JSRD の腎不全に対し運動制限は必要か	神田 祥一郎
	CQ6-2-2 JSRD の腎不全に対し食事制限は必要か	
	CQ6-2-3 JSRD の腎不全に対する内科的治療では何が推奨される のか	
	CQ6-2-4 JSRD の末期腎不全に対して行われる腎代替療法は何が 適切か	
3) 肝障害	CQ6-3 肝合併症に対する治療法は何か	岡 明
4) 中枢神経系の 障害	CQ6-4-1 瘤や髄膜瘤の早期手術は予後の改善に有用か	北見 欣一
	CQ6-4-2 JSRD におけるてんかんに有効な治療はあるのか	
	CQ6-4-3 行動障害についてどのような治療法があるか	
	CQ6-4-4 摂食嚥下障害にはどのような治療法があるか	
5) 呼吸障害	CQ6-5-1 無呼吸の治療について、治療介入の目安は何か	小保内 俊雅
	CQ6-5-2 無呼吸の治療はどのようなものがあるか	
	CQ6-5-3 NiPPV および気管切開導入の適応は	
	CQ6-5-4 多呼吸は治療の対象となるか	

	CQ6-5-5	麻酔は無呼吸悪化の原因となるか	
6) 形態学的な障害	CQ6-6-1	眼瞼下垂はいつどのような治療をするのか	播摩 光宣
	CQ6-6-2	多指（趾）症はいつどのような治療をするのか	
7. リハビリテーション	CQ7	リハビリテーションは JSRD の予後の改善に役立つか	真野 浩志
8. 福祉制度	CQ8	JSRD の患者では、どのような福祉制度、医療制度が適応となるのか	真野 ちひろ
9. 家族会	CQ9	JSRD の家族会はあるのか	真野 ちひろ

## 1. ジュベール症候群関連疾患の概要

岩崎 裕治

### 1-1. ジュベール症候群関連疾患とは

1969年にMarie JoubertがNeurologyに「Familial agenesis of the cerebellar vermis」と題して、小脳虫部の欠損・低形成と、発達の遅れ、筋緊張低下、呼吸の異常（多呼吸、無呼吸など）、眼球運動の異常（眼振、斜視など）を特徴とするカナダの1家系（5名の患者）を報告した<sup>1)</sup>。その後同様な患者の報告が相次ぎ<sup>2,3)</sup>、類似の症状を呈する疾患群がジュベール症候群の名で呼ばれるようになった。

しかし、その後Joubertが報告したオリジナルの症状以外に眼や腎など他の症状の合併する症例の報告もみられるようになった<sup>4,5)</sup>。1997年MariaらはJoubert症候群にはMolar Tooth Sign（以下MTS）と呼ばれる脳幹の形成異常と異常眼球運動が特徴的であると報告した<sup>6)</sup>。さらにChanceらも同様に、MTSを呈する疾患群について、多指症、コロボーマ、腎嚢胞などが合併しており、ジュベール症候群とその関連疾患は遺伝学的にheterogeneousであると報告した<sup>7)</sup>。その後Gleesonらは、Dekaban-Arima症候群、Senior-Loken症候群、COACH症候群、oral-facial-digital syndrome（以下OFD）症候群Type VI（OFD4）などの疾患を、MTSを伴う疾患群としてまとめ、ジュベール症候群関連疾患（Joubert Syndrome and related disorders、以下JSRD）という概念を提唱した<sup>8)</sup>。

一方、検査法の進歩により、2004年にジュベール症候群の1例に*NPHP1*遺伝子異常が報告されて以来<sup>9)</sup>、遺伝子の異常が次々と報告されるようになった。その多くは、繊毛（P.21コラムを参照）に関連した遺伝子であり、繊毛の機能がこのような中枢神経系を含む疾患に関わっていることが認識された<sup>10)</sup>。しかし、*RPGRIPL1*など同一の遺伝子異常でジュベール症候群と、Meckel-Gruber症候群の両方の臨床型がみられることや、*CEP290*の異常で多彩な臨床型が報告されるなど、その臨床型と遺伝子異常は必ずしも一致しておらず<sup>11,12)</sup>、遺伝子学的にも多彩な症候群である。

このような研究の進歩のもと、Brancatiらは、2010年に発表したreviewの中で、JSRDを以下の6つのタイプに分類した<sup>13)</sup>。

- ① Pure Joubert Syndrome (JS) : MTS+低緊張/失調+発達遅滞+（不整な呼吸+異常眼球運動+知的障害）
- ② JS with Ocular defect (JS-O) : JS+様々な発症時期、重症度、進行性などを示すレベール先天黒内障を含む網膜変性
- ③ JS with renal defect (JS-R) : JS+腎疾患（最も多いのは若年性ネフロン癆）で網膜の異常がないもの

- ④ JS with oculorenal defects(JS-OR) : JS+若年性ネフロン癆+網膜変性
- ⑤ JS with hepatic defect(JS-H) : JS+先天性肝線維症で、以下のものが随伴する場合もある。(脈絡膜・網膜・視神経欠損、若年性ネフロン癆)
- ⑥ JS with oral-facial-digital defects(JS-OFD) : JS+舌披裂症、分葉舌(舌結節、過誤腫と記載されることもある)+多数の口腔内小帯+多指・趾を伴い、視床下部の過誤腫や、先天性下垂体欠損が合併することもある。

Parisi らは 2017 年に update された GeneReviews で、その他に下記の 2 タイプを追加している<sup>14)</sup>。

- ⑦ Joubert syndrome with acro-callosal features (+脳梁の無形成、多指症)
- ⑧ Joubert syndrome with Jeune asphyxiating thoracic dystrophy (+短い肋骨、小さな胸郭、短い四肢、腎のう胞などの骨格の異形性)

さらに、2013 年 Romani らは、MTS を伴う様々な臨床症状は一つの確立した症候群ではなく、どちらかというところジュベール症候群の特徴でもある広い表現型の一部であり、この疾患の遺伝的な複雑性を鑑みるとジュベール症候群と、JSRD との境目が不明瞭になってきて、臨床的に役立つばかりか、むしろわかりにくくなっているとして、JSRD ではなく、すべての MTS を伴う疾患をジュベール症候群として、その臓器障害にもとづくクラス分けを提唱した<sup>15)</sup>。このように「ジュベール症候群関連疾患(JSRD)」と「ジュベール症候群(JS)」が同意語として使われる場合もある。

## 1-2. ジュベール症候群関連疾患に含まれる従来の疾患概念

1961 年に Senior により、レーベル先天黒内障と同様の視覚障害とネフロン癆を呈する 1 家系が報告された<sup>16)</sup>。また同年 Loken も同様の症状を呈する 2 名の同胞例を報告した<sup>16)</sup>。そのため、主に Leber 先天盲などの網膜変性症、ネフロン癆などの腎障害を合併する疾患群が Senior-Loken 症候群と呼ばれるようになった。しかし、その後ジュベール症候群とオーバーラップする症例の報告があり、ジュベール症候群関連疾患の一つとされている。

Dekaban 症候群は、1969 年に Dekaban が、出生時からの多嚢胞腎、精神遅滞、脳奇形(小脳虫部低形成、髄膜嚢胞など)、網膜性の視覚障害を呈し小児期早期に死亡した 2 名の同胞例の 1 家系を報告したことからそう呼ばれる<sup>18)</sup>。その後本邦より有馬らにより、類似の家系例が報告されたが、顔貌の特徴や肝の線維増生や脂肪肝などの相違があるとのことで別の疾患概念ではないかと考えられ、本邦の症例は有馬症候群と称されてきた。しかし一部では、Dekaban-Arima syndrome との記載もみられた。

有馬症候群は、1971 年に本邦より有馬らが「脳形成異常、多発性嚢胞腎、網膜色素上

皮異常、片側性眼瞼下垂を示す一家族性症候群」として最初に報告し<sup>19)</sup>、その後久田ら<sup>20)</sup>、高屋ら<sup>21)</sup>、川口ら<sup>22)</sup>、および松坂ら<sup>23)</sup>が同様の症例を報告した。これらの症例は、臨床的・病理学的にも独立した疾患概念と考えられて有馬症候群として提唱された（報告者の有馬によれば投稿した雑誌の編集者より Arima syndrome と称することを勧められたとのことであった<sup>24)</sup>。）また、Kumada らにより、有馬症候群での腎病変はネフロン癆であることが報告されている<sup>25)</sup>。この腎障害は小児期早期より出現し、治療しなければ通常小児期に亡くなっていたが、透析の導入などで長期に生存している例もみられるようになってきた<sup>26)</sup>。有馬症候群は、ジュベール症候群＋腎疾患＋網膜異常＋肝障害を呈し、またその障害の程度も重度であり、JSRD の重症型という位置付けが考えられている<sup>27)</sup>。

COACH 症候群は、Verlose らにより 1989 年に報告され、その特徴である Cerebellar vermis hypoplasia/aplasia, Oligophrenia, Ataxia, Coloboma, and Hepatic fibrosis の頭文字をとって、COACH 症候群と名づけられた。小脳虫部低形成、精神遅滞、小脳失調、脈絡膜欠損、肝繊維症などを特徴とする<sup>28)</sup>。幼少期に運動失調や精神発達遅滞を契機に診断されることが多い。肝繊維症による静脈瘤の出血や肝不全、腎障害による腎不全などが死因となることが多い<sup>29)</sup>。

OFD 症候群VI型 (OFD4、Varadi-Papp 症候群) は、1980 年に Varadi と Papp らによって最初に報告された、口腔異常（口蓋裂や舌結節など）、顔面小奇形（口唇裂、小下顎、両眼乖離など）、指奇形（多指症、合指症など）を有する症候群である<sup>30)</sup>。OFD はVI型以外にも、中枢神経の異常（全前脳胞症、小脳虫部低形成、脳梁異形成、視床下部や下垂体の異形成）を合併しやすいことが知られている<sup>31)</sup>。最近になり、性染色体遺伝を呈する OFD I 型でも JSRD を呈するという報告がみられている<sup>32)</sup>。

表 JSRD の主な疾患の症状の異同

症状 \ 症候群	ジュベール 症候群	Arima 症候群	Dekaban 症候群	COACH 症候群	OFD 症候群	Senior-Loken 症候群
発症年齢	新生児期～ 乳児期	出生時～ 乳児期	出生時～ 乳児期	新生児期～ 乳児期	新生児期～ 乳児期	新生児期～ 乳児期
遺伝	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体劣性	常染色体劣性/ 一部性染色体優性	常染色体劣性
MTS	+	+	?	+	+	±
小脳虫部欠損 /低形成	+	+	+	+	+	±
低筋緊張	+	+	+	+	+	±
知的障害	+	+	+	+	+	±
呼吸障害	+	±	±	±	±	±
眼球運動失行などの 眼球運動異常	+	+	±	+	±	+
網膜変性	±	+	+	-	±	+
コロボーマ	±	±	-	+	-	-
腎嚢胞	±	+	+	±	±	+
肝線維症	±	±	±	+	±	-
多指症	±	-	-	-	+	-
舌結節などの 口腔内異常	±	-	-	-	+	-
眼瞼下垂	±	+	-	-	-	-

(Itoh, et al. 2014 改変)

### 1-3. 疫学

アメリカやオランダからの報告では 10 万出生に 1 人の発生率といわれているが、その症状や、MTS の認識不足のために、少なく見積もられている可能性がある<sup>33, 34)</sup>。遺伝形式は、主に常染色体劣性遺伝形式と言われている。これまで検出されている遺伝子変異はほとんどが一次繊毛に関与しており JSRD は繊毛病のひとつとされている<sup>35)</sup>。またその原因遺伝子として、35 個の遺伝子が見つかった<sup>36)</sup> (2017 年 12 月現在)。

本邦では、「平成 27 年度日本医療研究開発機構研究費 (難治性疾患実用化研究事業) ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患 (JS/JSRD) の病態解明と科学的診断・治療法の開発」において、全国の疫学調査を行った。方法は、2015 年 8 月～2015 年 12 月にかけて全国の小児科学会指導医のいる病院、肢体不自由児施設、重症心身障害施設を対象にアンケート調査を実施し、1 次アンケートでは JS/JSRD の患者 (疑い例を含む) の診療の有無を聞き、2 次アンケートでは個々の患者の症状や検査、対応につき調査を行った。その結果回収率 63%で患者数は 100 名、そのうち 59 名につき二次調査にも回答があった。59 名中遺伝子検査を実施されているのが 26 例(44%)で、その内半数 13 例で遺伝子変異の同定がされていた。さらに、このうち有馬症候群は 7 例であった<sup>27)</sup>。

また最近では、Suzuki らが日本の 30 家系の遺伝子解析を行い報告した。その結果 19 家系 79%で原因となる遺伝子変異を検出したとのことである<sup>37)</sup>。

## 2. 診断

1969年にJoubertが初めて報告した4例のケースでは、発達遅滞、失調、筋緊張低下、呼吸の異常、眼球運動の異常、小脳虫部の無・低形成などが特徴的であり、特にJoubertは小脳虫部の無・低形成と呼吸の異常（無呼吸・多呼吸）を強調していた。しかしその後様々な症状を合併することが報告され、今まで提唱されてきた診断基準も少しずつ違いがある。また、特に近年では、深い脚間窩、太く直線的な上小脳脚、虫部低形成を特徴とする頭部MRI所見（MTS、次頁図1）がその診断基準の中核とされている。

まず1992年Saraivaらが4つの中核症状（①小脳虫部低形成、②発達遅滞、③筋緊張低下、④呼吸・眼球運動のどちらかの異常示すもの）とする診断基準を示した<sup>38)</sup>。1997年にはMariaらが、MTSと眼球運動障害の関係を検討し、MTSと関連症状が一連の疾患群を示すことを報告した<sup>39)</sup>。また、同年、Steinlinらは、3つの中核症状（1）筋緊張低下、失調、認知面の遅れ（2）特徴的な顔貌（高い弓状の眉、広い鼻梁、軽度の内眼角贅皮、上向きの鼻孔、舌を出した三角の開いた口、低位で厚い耳介）（3）神経放射線学的所見（MTSや小脳虫部無・低形成）を診断基準とし、新生児期の呼吸異常や眼球運動や網膜変性を参考所見として、その診断基準を満たした19症例を検討した<sup>40)</sup>。

1999年にはMariaらは、よくみられる異常として、筋緊張異常（低下）、バランス異常、発達遅滞と、神経放射線学的所見としてMTSをあげ、併存する異常として、Steinlinが示したと同様の顔貌、呼吸の異常（新生児期乳児期に顕著な突発的な多呼吸、無呼吸、眼の異常（網膜異形成、脈絡膜網膜欠損、眼振、斜視、眼瞼下垂、稀ではあるが網膜性の視覚障害）、眼球運動異常（眼球運動失行、前庭動眼反射・追視の異常）、腎に障害（小嚢胞腎、進行性の可能性）、その他にそれほど多くない症状として、多指（趾）、舌の結節、てんかん、肝障害などをあげている<sup>41)</sup>。

2008年Zakiらは、JSRDの一次的な診断として、（1）神経所見（低緊張/失調、発達遅滞、眼球運動失行）と、（2）放射線学的な特徴としてMTSをあげ、時に合併する症状を、知的障害、呼吸異常、多指（趾）、軽度の網膜症、多小脳回、脳梁の異常などとした。さらに二次的な診断として、その症状からジュベール症候群、COACH症候群、CORS（cerebello-oculo-renal Syndrome）、OFD症候群VI型（oral-facial-digital Syndrome type VI）という4つのサブタイプに分類した<sup>42)</sup>。

我々は、これら今まで提唱されてきた診断基準を参考にし、また研究班での本邦での調査をもとにして、ジュベール症候群関連疾患と有馬症候群の診断基準を作成した。

特に配慮したのは以下の点である。

（1）呼吸の異常については、新生児期、乳児期に認めることが多く、成長とともに不



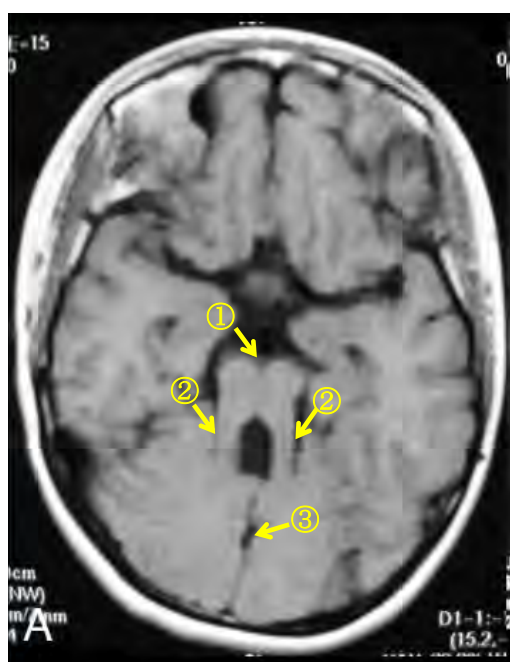
明確になってしまうこともあるので、既往があれば満たしていると判断することにした。

(2) 同様に筋緊張低下についても、既往も含めることとした。

(3) MTS が近年診断基準の中核をなしている。しかし、脳幹の撮影の仕方、部位によってはめだたないこともある。今回の全国調査でも、他の症状は適合しているのに、MTS を認めない、または検査していないという症例も多くみられた。そのため、放射線学的検査で、MTS の所見が不明確な場合であっても、脳幹の異常を示すと思われる呼吸の異常と眼球運動の異常、いずれかの症状がみられ、他の疾患を除外できるのであれば JSRD の疑いがある (Probable) とした。

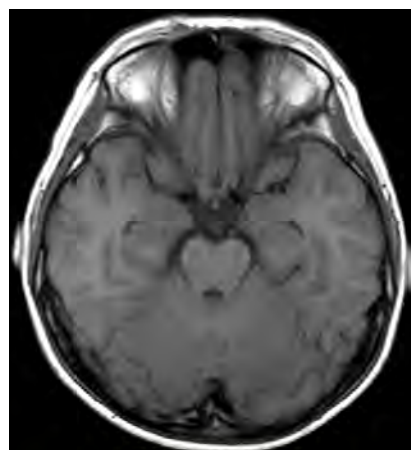
\*この診断基準は、指定難病登録の際に診断基準を改定したものである。有馬症候群の報告はほとんどすべて本邦からのものであり、最重症型であるため、JSRD と有馬症候群とで分けて設定してある。

図1 Molar Tooth Sign (MTS)の画像とその特徴 (MRI T1 強調画像)



- ① 深い脚間窩
- ② 太く直線的な上小脳脚
- ③ 虫部低形成

《参考》正常 MRI T1 強調画像



(Itoh, et al. 2014 より改変)

## <診断基準>

### 1) ジュベール症候群関連疾患（有馬症候群を除く）

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 主要症状

- ①精神運動発達遅滞
- ②筋緊張低下（主に乳児期）または運動失調の存在あるいは既往
- ③異常な呼吸（無呼吸、多呼吸、失調呼吸など）、またはその既往
- ④眼球運動失行・眼振・斜視など眼球運動の異常

#### B. 検査所見

頭部 MRI 所見での神経放射線学的異常

- ①Molar Tooth Sign (MTS) を有する脳幹や小脳虫部の形成異常がある。
- ②MTS はないが、小脳虫部の形成異常がある。

#### C. 鑑別診断

アーノルド・キアリー奇形、ダンディー・ウォーカー症候群、コーガン症候群、遺伝性及び孤発性小脳形成異常、くも膜嚢胞、脊髄小脳変性症を除外する。

## <診断のカテゴリー>

Definite: A の①②、B の①を全て満たすもののうち、C を除外

Probable: A の①②③、B の②を全て満たすもののうち C を除外、または A の①②④、B の②を全て満たすもののうち C を除外

## <参考所見>

### 1. 臨床所見

- ①顔貌の特徴：突出した左右に狭い前額、高い弓状の眉、眼瞼下垂、広い鼻梁、大きな開口した三角の口、舌の突出、軽度の内眼角贅皮、上向きの鼻孔、低位で厚い耳介など。
- ②眼障害、腎障害、肝障害、口腔周囲の異常（口唇裂、分葉舌、舌・口唇結節、複数の小帯など）や指の奇形などを合併することがある。

### 2. 検査所見

- ①血液検査：貧血、腎機能障害、肝機能障害など
- ②尿検査：低浸透圧尿、高β2マイクログロブリン尿など

- ③眼底検査：脈絡膜・網膜欠損、網膜変性など
- ④網膜電図（ERG）：反応消失または著減
- ⑤腹部画像検査：腹部 CT、MRI、超音波検査による脂肪肝、肝線維症、肝硬変などの肝障害や多発性腎嚢胞などの腎障害
- ⑥腎生検：ネフロン癆、腎嚢胞などの腎障害
- ⑦脳 MRI：拡散テンソル画像での上小脳脚や皮質脊髄路における交叉の消失

### 3. 遺伝学的検査

原因遺伝子として、これまで以下の 35 遺伝子が報告されている（2017 年 12 月現在）。

*AHI1*, *ARL13B*, *B9D1*, *B9D2*, *C2CD3*, *C5orf42*, *CC2D2A*, *CEP41*, *CEP104*,  
*CEP120*, *CSPP1*, *IFT172*, *INPP5E*, *KIAA0556*, *KIAA0586*, *KIF7*, *MKS1*, *NPHP1*,  
*NPHP4*, *NPHP5 (IQCB1)*, *OFD1 (CXORF5)*, *PDE6D*, *POC1B*, *RPGRIP1L*, *TCTN1*,  
*TCTN2*, *TCTN3*, *TMEM67*, *TMEM107*, *TMEM138*, *TMEM216*, *TMEM231*, *TMEM237*,  
*TTC21B*, *ZNF423*

## 2) 有馬症候群

Definite、Probable を対象とする。

### A. 主要症状

- ①重度の精神運動発達遅滞
- ②乳幼児期から思春期に生ずる進行性腎機能障害
- ③病初期からみられる視覚障害（網膜部分欠損などを伴うことがある）
- ④顔貌の特徴：眼瞼下垂（片側あるいは両側性で症状の変動があることがある）、および眼窩間解離、鼻根扁平、大きな口を伴うことがある。

### B. 検査所見

- ①頭部 CT、MRI 所見での神経放射線学的異常：Molar Tooth Sign (MTS) を有する脳幹や小脳虫部の形成異常、あるいは MTS はないが小脳虫部の形成異常がある。
- ②血液検査：貧血、高 BUN、高クレアチニン血症
- ③尿検査：低浸透圧尿、高  $\beta 2$  マイクログロブリン尿、NAG 尿
- ④網膜電図 (ERG)：反応消失又は著減
- ⑤腎 CT、MRI、超音波検査：多発性腎嚢胞
- ⑥腎生検：ネフロン癆
- ⑦腹部エコー検査：脂肪肝、肝腫大、肝硬変などの肝障害

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ジュベール症候群、セニオール・ローケン症候群、COACH 症候群

#### <診断のカテゴリー>

Definite:A の①②③④、B の①全てを満たすもののうち C を除外したもの

Probable:A の①④、B の①を全て満たし、B の②～⑦のうち 4 項目を満たすもののうち C を除外したもの

#### <参考所見>

##### 1. 臨床所見

病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

##### 2. 遺伝学的検査

原因遺伝子として、これまで *CEP290* 遺伝子の特定の変異が知られている。

[注1] ジュベール症候群関連疾患および有馬症候群の診断には、臨床症状に加えて検査も必要となる。

[注2] 診断が確定しない疑い例については、他の疾患の鑑別も行いながら、JSRD および有馬症候群の診断に関わる定期的な検査を実施することが望ましい。

#### 【参考文献】

- 1) Joubert M, et al. Familial agenesis of the cerebellar vermis. *Neurology* 1969;**19**:813-825.
- 2) Boltshauser E, et al. Joubert syndrome: episodic hyperpnea, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropadiatrie* 1977;**8(1)**:57-66.
- 3) Curatolo P, et al. Joubert syndrome: a case confirmed by computerized tomography. *Dev Med Child Neurol* 1980;**22(3)**:362-6.
- 4) Lindhout D, et al. The Joubert syndrome associated with bilateral chorioretinal coloboma. *Eur J Pediatr* 1980;**134(2)**:173-6.
- 5) Ivarsson SA, et al. Joubert syndrome associated with Leber amaurosis and multicystic kidneys. *Am J Med Genet* 1993;**45(5)**:542-7.
- 6) Maria BL, et al. Molar Tooth Sign in Joubert Syndrome: Clinical, Radiologic, and Pathologic Significance. *J Child Neurol* 1999;**14**:368-376.
- 7) Chance PF, et al. Clinical Nosologic and Genetic Aspects of Joubert and Related Syndromes. *J Child Neurol* 1999;**14**:660-6.
- 8) Gleeson JG, et al. Molar Tooth Sign of the Midbrain-Hindbrain Junction: Occurrence in Multiple Distinct Syndromes. *Am J Med Genet* 2004;**125A**:125-134.
- 9) Parisi MA, et al. The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2004;**75(1)**:82-91.
- 10) Kirk Mykytyn. Clinical variability in ciliary disorders. *Nat Genet* 2007;**39**:818-9.
- 11) Delous M, et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet* 2007;**39(7)**:875-81.
- 12) Coppieters F, et al. CEP290, a gene with many faces: mutation overview and presentation of CEP290base. *Hum Mutat* 2010;**31(10)**:1097-1108.
- 13) Brancati F, et al. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare*

Dis 5:20.2010. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-20>

- 14) Parisi M, et al. Joubert syndrome. GeneReviews [Updated 2017 Jun 29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>
- 15) Romani M, et al. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013;**12**(9):894-905.
- 16) Senior B, et al. Juvenile Familial Nephropathy with Tapetoretinal Degeneration. *Am J Ophthalmol* 1961;**52**:625-33.
- 17) Loken AC, et al. Hereditary renal dysplasia and blindness. *Acta Paediatr* 1961;**50**:177-84.
- 18) Dekaban A. Hereditary syndrome of congenital retinal blindness (Leber), polycystic kidneys and maldevelopment of the brain. *Am J Ophthalmol* 1969;**68**: 1029-37.
- 19) 有馬正高、他. 多発性嚢胞腎, 網膜色素上皮異常, 片側性眼瞼下垂を示す一家族性症候群. *脳と発達* 1971;**3**:330-31.
- 20) 久田和子、他. 家族性嚢胞腎、先天性脳障害、網膜異常、片側性眼瞼下垂をともなう1例. *小児科診療* 1972;**35**:486-94.
- 21) 高屋豪瑩、他. 先天性多嚢胞腎症候群. *脳と発達* 1973;**5**:229-241.
- 22) 川口洋、他. 家族性多嚢胞腎症、網膜異常、中枢神経障害を呈した3同胞例. *日児誌* 1984;**88**:890-9.
- 23) Matsuzaka T, et al. Cerebro-Oculo-Hepato-Renal Syndrome (Arima's Syndrome): A Distinct Clinopathological Entity. *J Child Neurol* 1986;**1**:338-46.
- 24) 有馬正高. わが国の小児科医・研究者によって新たに提唱・発見された疾患、疾患概念、原因の究明された疾患⑧ 有馬症候群 *小児内科* 2007;**39**:1257-62.
- 25) Kumada S, et al. Renal disease in Arima syndrome is nephronophthisis as in other Joubert-related Cerebello-oculo-renal syndromes. *Am J Med Genet* 2004;**131A**:71-6.
- 26) 片瀬香織、他. 血液透析を導入し長期生存中の有馬症候群(脳-眼-肝-腎症候群)の1例. *日腎会誌* 2006;**48**:731-5.
- 27) Itoh M, et al. Nationwide survey of Arima syndrome: revised diagnostic criteria from epidemiological analysis. *Brain Dev* 2014;**36**(5):388-9.
- 28) Verloes A, et al. Further delineation of a syndrome of cerebellar vermis hypo/aplasia, oligophrenia, congenital ataxia, coloboma, and hepatic fibrosis. *Am J Med Genet* 1989;**32**:227-32.
- 29) Kumar S, et al. Renal insufficiency is a component of COACH syndrome. *Am J Med Genet* 1996;**61**(2):122-6.
- 30) Váradi V, et al. Syndrome of polydactyly, cleft lip/palate or lingual lump,

- and psychomotor retardation in endogamic gypsies. *J Med Genet* 1980;**17(2)**:119-22.
- 31) Poretti A, et al. Delineation and diagnostic criteria of Oral-Facial-Digital Syndrome type VI. *Orphanet J Rare Dis* 2012 Jan 11;**7**:4.
  - 32) Coene KL, et al. OFD1 is mutated in X-linked Joubert syndrome and interacts with LCA5-encoded lebercilin. *Am J Hum Genet* 2009;**85(4)**:465-81.
  - 33) Parisi MA, et al. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *Eur J Hum Genet* 2007;**15(5)**:511-21.
  - 34) Kroes HY, et al. DNA analysis of AHI1, NPHP1 and CYCLIN D1 in Joubert syndrome patients from the Netherlands. *Eur J Med Genet* 2008;**51(1)**:24-34.
  - 35) Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C* 2009;**151C(4)**:326-40.
  - 36) Melissa P, et al. Joubert syndrome.  
Gene Reviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>
  - 37) Suzuki T, et al. Molecular genetic analysis of 30 families with Joubert syndrome. *Clin Genet* 2016;**90(6)**:526-35.
  - 38) Saraiva JM, et al. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992;**43(4)**:726-31.
  - 39) Maria BL, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *Child Neurol* 1997;**12(7)**:423-30.
  - 40) Steinlin M, et al. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1997;**28(4)**:204-11.
  - 41) Maria BL, et al. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;**14(9)**:583-90. discussion 590-1.
  - 42) Zaki MS, et al. The molar tooth sign: a new Joubert syndrome and related cerebellar disorders classification system tested in Egyptian families. *Neurology* 2008;**70(7)**:556-65.

### 3. 遺伝子診断とその意義

伊藤 雅之

この章を作成するにあたって、JSRDの原因遺伝子に関するシステマティックレビューを行なった。対象論文は、PubMedから150論文（1988年～2016年）と医中誌から6論文（2010年～2016年）とし、症例報告や診断が曖昧な報告、基礎的な研究などを除いた99論文をレビューした。

#### コラム：繊毛病（ciliopathy）について

繊毛（cilia）は、ほぼ全ての有核細胞にある2-3 $\mu$ m程度の長さの突起状の細胞内器官である。その機能は、多彩な細胞内情報伝達と核小体と連動して発生や細胞分裂、移動に重要な役割を担っている。これを構成、機能するタンパクは600を超える。

繊毛病とは、繊毛の構造と機能に直接関与するタンパクをコードする遺伝子の異常によって起こる疾患カテゴリーである。多嚢胞腎、ネフロン癆、網膜色素変性、Bardet-Biedl症候群、Meckel症候群、JSRDなどが知られている<sup>1)</sup>。JSRDでは、その原因として、このうち35個の遺伝子異常が報告されている<sup>2)</sup>。その全ては、構造タンパクとKIF7（モーター分子）のような物質移動に関与する機能タンパクをコードする遺伝子の異常である。これらの遺伝子異常はマウスなどの動物、あるいは培養細胞によって繊毛の障害が証明されている<sup>1,3-17)</sup>。



### CQ3-1 遺伝子診断は診断に有用であるか

#### 【サマリー】

遺伝子診断を行うことが望ましい。(推奨度 B) ※

#### 【背景・目的】

2004年にジュベール症候群の1例に *NPHP1* 遺伝子異常が報告され<sup>18)</sup>、5家系8例のリンケージ解析により *AH11* 遺伝子異常が報告された<sup>3)</sup>。以来、35個の原因遺伝子が知られているが、その多くは症例報告である<sup>2,19)</sup>。正確な臨床診断に基づく遺伝子診断は意義があるが、その陽性率は高くない<sup>5)</sup>。しかし、遺伝子診断の有効性を報告している論文もある<sup>20)</sup>。多くの原因遺伝子があることから、ターゲットシーケンス解析が有用であると考えられたが、16.3%に遺伝子診断ができたに過ぎない<sup>19)</sup>。一方、63%に原因遺伝子を見つけたという報告がある<sup>21)</sup>。全エクソーム解析では、新規原因遺伝子の発見に用いられていることが多いが、その検出率は2-4%である<sup>22-24)</sup>。DNAチップアッセイを組み合わせることを推奨している報告もある<sup>25,26)</sup>。

#### ※推奨を用いる際の注意点

遺伝子診断では、原因遺伝子の数が多いためターゲットシーケンス解析と全エクソーム解析、サンガー・シーケンス解析を組み合わせることを推奨する。

また、1つの遺伝子が異常の位置によって、複数の臨床病型を示すことが多くの遺伝子で報告されている<sup>27,28)</sup> ことと近年多くの原因遺伝子が報告されていることから、ターゲットシーケンス解析とサンガー・シーケンス解析では見逃される可能性がある。全エクソーム解析による新規原因遺伝子の発見の可能性はあるが、病因性についての検証が十分でない報告が少なくない。

## CQ3-2 遺伝子異常の種類と臨床型とは関連があるか

### 【サマリー】

遺伝子異常と臨床型との相関は一部では示されているが、臨床型から遺伝子異常を類推することは未だ困難である。

### 【背景・目的】

十分なエビデンスはない。しかし、*NPHP1* 遺伝子異常と小脳虫部欠損、網膜障害、腎障害<sup>29,30)</sup> や *CEP290* 異常と網膜障害、腎障害<sup>29)</sup>、*TMEM67* 異常と肝線維症との相関<sup>7)</sup> や *KIAA0586* 異常が比較的軽症であるという報告<sup>24)</sup>、*CC2D2A* 遺伝子異常では、脳室拡大とてんかんが有意にみられたという報告<sup>31)</sup> がある。さらに、*CEP120* 遺伝子変異では、genotype-phenotype correlationはないと報告されている<sup>22)</sup>。*INPP5E* 遺伝子異常に眼科的障害が多い(64%)という報告もある<sup>32)</sup>。一方、*CEP290* 遺伝子異常や *INPP5E* 遺伝子異常の臨床像の多様性<sup>27,28)</sup> が報告されている。*AHI1* 異常は網膜異常と脳形成障害(多小脳回症)の相関が報告されている<sup>29)</sup>。

また、*OFD4* 症候群の82%に *C5orf42* 遺伝子異常があり<sup>33,34)</sup>、*COACH* 症候群の83%に *MKS3* 遺伝子異常<sup>35)</sup> や57%に *TMEM67* 遺伝子異常があったという報告がある<sup>36)</sup>。しかし、いずれの報告も特定の疾患の症例数の少ない解析であり、大規模な研究はこれまでにない。

現時点では *JSRD* の遺伝子診断がなされている症例は多くない<sup>37)</sup>。また、臨床型から遺伝子異常を類推するのは困難である。

### CQ3-3 本邦の遺伝子異常と海外の遺伝子異常との違いがあるか

#### 【サマリー】

遺伝子異常の国際比較に有意な情報はない。

#### 【背景・目的】

研究対象の抽出や解析方法に均一性がないため、十分な国際的な比較は困難である。これまでの報告として、*AHI1* や *TMEM67*、*CEP290*、*C5orf42* が比較的多いものの JSRD の患者の 10%前後の割合である<sup>38)</sup>。

しかし、北欧では、51 例のターゲットシーケンス解析の結果、21 例に原因遺伝子 (41%) を見出し、*C5orf42* (12%)、*TMEM67* (10%)、*AHI1* (8%)、*CEP290* (relative low)、その他 *CC2D2A*、*B9D1* を報告している<sup>39)</sup>。また、ベルギーでは、91 例のレーバー先天盲 (LCA) 患者に *CEP290* 遺伝子異常が 30%という報告もある<sup>40)</sup>。

種族内での婚姻がある場合は有病率が高いことが報告されている。アラブでは近親婚が多く (20-60%)、比較的高頻度に劣性遺伝性疾患が発生する。地域差があることが報告されているが、UAE では 0.02%の有病率が報告されている<sup>41)</sup>。French-Canadian やユダヤ人 Ashkenazi 家系では、比較的高頻度に遺伝子異常が見つまっている<sup>23, 42, 43)</sup>。

本邦では、0.0008%の有病率が推計されている<sup>37)</sup>。27 家系で *TMEM67* 遺伝子異常が 25.9%、*CEP290* 遺伝子異常が 22.2%という報告がある<sup>44)</sup>。しかしながら、研究対象の抽出や解析方法に均一性がないことと報告数が少ないため国内、国外の比較を検討するには十分ではない。

## CQ3-4 遺伝カウンセリングは有効であるか

### 【サマリー】

遺伝カウンセリングを推奨する。(推奨度 A) ※

### 【背景・目的】

遺伝カウンセリングに関する論文はない。*OFDI* 遺伝子以外はすべて、常染色体劣性遺伝形式をとるため、遺伝カウンセリングは欠かすことができない。

JSRD では、家系内発症がみられ、民族内での有病率に差があることが報告されている<sup>23, 34-36)</sup>。

*OFDI* 遺伝子は X 染色体上にあり、男児が発症し、女児がキャリアになることがある。稀に女児での報告があり、X 染色体不活化の遍在化によると考えられている<sup>45)</sup>。

### ※推奨を用いる際の注意点

通常の遺伝カウンセリングに準拠する<sup>46)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Hildebrandt F, et al. Ciliopathies. N Engl J Med 2011;**364**:1533-43.
- 2) Parisi M, et al. Joubert Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993-2017.
- 3) Ferland RJ. Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in *AHI1* in Joubert syndrome. Nat Genet 2004;**36**(9):1008-13.
- 4) Slaats GG. *MKS1* regulates ciliary *INPP5E* levels in Joubert syndrome. J Med Genet 2016;**53**(1):62-72.
- 5) Stephen LA, et al. *TALPID3* controls centrosome and cell polarity and the human ortholog *KIAA0586* is mutated in Joubert syndrome (JBTS23). Elife 2015 Sep;19;4.
- 6) Malicdan MC, et al. Mutations in human homologue of chicken *talpid3* gene (*KIAA0586*) cause a hybrid ciliopathy with overlapping features of Jeune and Joubert syndromes. J Med Genet 2015;**52**(12):830-9.
- 7) Huang L, et al. *TMEM237* is mutated in individuals with a Joubert syndrome related disorder and expands the role of the *TMEM* family at the ciliary transition zone. Am J Hum Genet 2012;**89**(6):713-30.
- 8) Dafinger C, et al. Mutations in *KIF7* link Joubert syndrome with Sonic Hedgehog signaling and microtubule dynamics. J Clin Invest 2011;**121**(7):2662-7.

- 9) Valente EM, et al. Mutations in TMEM216 perturb ciliogenesis and cause Joubert, Meckel and related syndromes. *Nat Genet* 2010;**42**(7):619-25.
- 10) Coene KL, et al. OFD1 is mutated in X-linked Joubert syndrome and interacts with LCA5-encoded lebercilin. *Am J Hum Genet* 2009;**85**(4):465-81.
- 11) Bielas SL, et al. Mutations in INPP5E, encoding inositol polyphosphate-5-phosphatase E, link phosphatidyl inositol signaling to the ciliopathies. *Nat Genet* 2009;**41**(9):1032-6.
- 12) Gordon NT, et al. CC2D2A is mutated in Joubert syndrome and interacts with the ciliopathy-associated basal body protein CEP290. *Am J Hum Genet* 2008;**83**(5):559-71.
- 13) Delous M, et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet* 2007;**39**(7):875-81.
- 14) Arts HH, et al. Mutations in the gene encoding the basal body protein RPGRIP1L, a nephrocystin-4 interactor, cause Joubert syndrome. *Nat Genet* 2007;**39**(7):882-8.
- 15) Valente EM, et al. Mutations in CEP290, which encodes a centrosomal protein, cause pleiotropic forms of Joubert syndrome. *Nat Genet* 2006;**38**(6):623-5.
- 16) Thomas S, et al. A homozygous PDE6D mutation in Joubert syndrome impairs targeting of farnesylated INPP5E protein to the primary cilium. *Hum Mutat* 2014;**35**(1):137-46.
- 17) Halbritter J, et al. Defects in the IFT-B component IFT172 cause Jeune and Mainzer-Saldino syndromes in humans. *Am J Hum Genet* 2013;**93**(5):915-25.
- 18) Parisi MA, et al. The NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *Am J Hum Genet* 2004;**75**(1):82-91.
- 19) Kang HG, et al. Targeted exome sequencing resolves allelic and the genetic heterogeneity in the genetic diagnosis of nephronophthisis-related ciliopathy. *Exp Mol Med* 2016;**48**:e251.
- 20) Valente EM, et al. Clinical utility gene card for: Joubert syndrome--update 2013. *Eur J Hum Genet* 2013;**21**(10).
- 21) Bachmann-Gagescu R, et al. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet* 2015;**52**(8):514-22.
- 22) Roosing S, et al. Mutations in CEP120 cause Joubert syndrome as well as complex ciliopathy phenotypes. *J Med Genet* 2016;**53**(9):608-15.
- 23) Srour M, et al. Joubert Syndrome in French Canadians and Identification of

- Mutations in CEP104. *Am J Hum Genet* 2015;**97(5)**:744-53.
- 24) Bachmann-Gagescu R, et al. KIAA0586 is Mutated in Joubert Syndrome. *Hum Mutat* 2015;**36(9)**:831-5.
  - 25) Watson CM, et al. Enhanced diagnostic yield in Meckel-Gruber and Joubert syndromethrough exome sequencing supplemented with split-read mapping. *BMC Med Genet* 2016;**17**:1.
  - 26) Knopp C, et al. Syndromic ciliopathies: From single gene to multi gene analysis by SNP arrays and next generation sequencing. *Mol Cell Probes* 2015;**29(5)**:299-307.
  - 27) Coppieters F, et al. CEP290, a gene with many faces: mutation overview and presentation of CEP290base. *Hum Mutat* 2010;**31(10)**:1097-108.
  - 28) de Goede C, et al. Role of reverse phenotyping in interpretation of next generation sequencing data and a review of INPP5E related disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;**20(2)**:286-95.
  - 29) Parisi MA, et al. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *Eur J Hum Genet* 2007;**15(5)**:511-21.
  - 30) Parisi MA, et al. AHI1 mutations cause both retinal dystrophy and renal cystic disease in Joubert syndrome. *J Med Genet* 2006;**43(4)**:334-9.
  - 31) Bachmann-Gagescu R, et al. Genotype-phenotype correlation in CC2D2A-related Joubert syndrome reveals an association with ventriculomegaly and seizures. *J Med Genet* 2012;**49(2)**:126-37.
  - 32) Travaglini L, et al. Phenotypic spectrum and prevalence of INPP5E mutations in Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Hum Genet* 2013;**21(10)**:1074-8.
  - 33) Romani M, et al. Oral-facial-digital syndrome type VI: is C5orf42 really the major gene? *Hum Genet* 2015;**134(1)**:123-6.
  - 34) Lopez E, et al. C5orf42 is the major gene responsible for OFD syndrome type VI. *Hum Genet* 2014;**133(3)**:367-77.
  - 35) Doherty D, et al. Mutations in 3 genes (MKS3, CC2D2A and RPGRIP1L) cause COACH syndrome (Joubert syndrome with congenital hepatic fibrosis). *J Med Genet* 2010;**47(1)**:8-21.
  - 36) Brancati F, et al. MKS3/TMEM67 mutations are a major cause of COACH Syndrome, a Joubert Syndrome related disorder with liver involvement. *Hum Mutat* 2009;**30(2)**:E432-42.
  - 37) 伊藤雅之, 他. 平成 25 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「繊毛障害による先天異常疾患群の患者データベース構築と臨床応用のための基盤研究」総合研究報告書 2014:7-17.

- 38) Porette AI, et al. Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause. *J Med Genet* 2017 Aug;**54(8)**:521-29.
- 39) Kroes HY, et al. Joubert syndrome: genotyping Mutation spectrum of Joubert syndrome and related disorders among Arabs. a Northern European patient cohort. *Eur J Hum Genet* 2016;**24(2)**:214-20.
- 40) Coppeters F, et al. Genetic screening of LCA in Belgium: predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AHI1 of CEP290-related phenotypes. *Hum Mutat* 2010;**31(10)**:E1709-66.
- 41) Ben-Salem S, et al. Mutation spectrum of Joubert syndrome and related disorders among Arabs. *Hum Genome Var* 2014;**1**:14020.
- 42) Srour M, et al. Mutations in TMEM231 cause Joubert syndrome in French Canadians. *J Med Genet* 2012;**49(10)**:636-41.
- 43) Edvardson S, et al. Joubert syndrome 2 (JBTS2) in Ashkenazi Jews is associated with a TMEM216 mutation. *Am J Hum Genet* 2010;**86(1)**:93-7.
- 44) Suzuki T, et al. Molecular genetic analysis of 30 families with Joubert syndrome. *Clin Genet* 2016;**90(6)**:526-35.
- 45) Bisschoff IJ, et al. Novel mutations including deletions of the entire OFD1 gene in 30 families with type 1 orofacioidigital syndrome: a study of the extensive clinical variability. *Hum Mutat* 2013;**34(1)**:237-47.
- 46) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」 2011年  
<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>

## 4. 検査

### CQ4-1 眼底検査、網膜電図を行う意義は何か

北見 欣一、野田 英一郎

#### 【サマリー】

JSRD が疑われた段階で、眼科を受診し、眼底検査、網膜電図を受けることが早期診断に繋がる可能性がある。(推奨度 A)

#### 【背景・目的】

JSRD の網膜症における特徴として、色素性網膜症 (pigmentary retinopathy) がある。色素性網膜症は、時に重症の先天盲を来したり、網膜電図 (electroretinogram ; ERG) で電気活動が減衰したり消失するなどレーベル先天黒内障のような重度の視力障害を認めることがある<sup>1)</sup>。

網膜症は JSRD による全身の重症度と相関していない<sup>2,3)</sup>。

#### 【解説・エビデンス】

JSRD に対する眼底検査、網膜電図は、JSRD の鑑別と診断の一助となる所見を得る、視力や視野等の視機能検査が困難である乳幼児の視機能や視力予後を推定する所見を得る、という意義がある。

JSRD の網膜症の発症時期についての報告は見られない。しかしながら、網膜症は、生後 1 年以内に全盲となるレーベル先天黒内障のような重症の先天盲を認めるものから、非特異的な軽症の網膜症ものまで幅がある。網膜症を来したとしても、必ずしも乳幼児期に認めるわけではないが、網膜色素沈着の増加は小児期に生じている可能性がある<sup>4)</sup>。そのため、JSRD が疑われた段階で、眼科を受診することが望ましい。また、眼底所見は初診以降に認める可能性もあり、JSRD が疑われた段階で鑑別診断のために眼科を受診することが望ましく、その後も眼底所見の検査を定期的に行う。

一方、本症候群の眼底所見は多様であり、眼底検査で診断に迷った際に網膜電図は有用である。網膜電図は安静下で行う必要があり、乳幼児に対しては鎮静が必須である。

#### 【参考文献】

- 1) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. Dev Med Child Neurol 2004;46(10):694-9.
- 2) Khan AO, et al. Ophthalmic features of Joubert syndrome. Ophthalmology



2008;**115**:2286-9.

- 3) Doherty D. Joubert syndrome: insights into brain development, cilium biology, and complex disease. *Semin Pediatr Neurol* 2009;**16**:143-54.
- 4) Steinlin M, et al. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1997;**28**:204-211.

## CQ4-2 腎機能障害の評価のための検査とフォロー方法は何か

神田 祥一郎

### 1) 腎機能障害の早期診断にはどの検査が有用か

#### 【サマリー】

JSRD 患者の 30%は腎障害を伴い、その主体はネフロン癆である。尿検査では尿濃縮力（尿比重、尿浸透圧）や尿細管間質障害（尿  $\beta 2$  ミクログロブリン）の評価を行う。画像検査は腹部超音波検査を行う。これまでに腎障害を指摘されていない場合はこれらの検査を少なくとも 1 年に 1 回行うことを推奨する。（推奨度 B）

### 2) 腎機能障害を認めた場合は、腎生検が必要か

#### 【サマリー】

ネフロン癆の確定診断は病理所見に基づくため、腎機能障害を認めた場合、禁忌（例えば、末期腎、矮小腎、機能的片腎など）でなければ腎生検の施行が検討される。しかし遺伝子解析により原因遺伝子が同定される場合や、病歴や臨床症状、各種検査所見により総合的に、ネフロン癆と診断しうる場合には腎生検は回避される。（推奨度 B）

### 3) 腎機能障害を認めた場合、定期的なフォローを行う際にどのような検査が必要か

#### 【サマリー】

ネフロン癆は進行性腎臓障害を呈し、末期腎不全にいたる可能性が高いため、腎機能を定期的にフォローする必要がある。腎機能はまず血清 Cr 値を測定し eGFR (estimate glomerular filtration rate、推定糸球体濾過量) (mL/分/1.73m<sup>2</sup>) を求め、CKD (chronic kidney disease、慢性腎臓病) のステージ分類を行う。CKD ステージ 1 と 2 では半年に 1 回、ステージ 3 では 3 ヶ月に 1 回、ステージ 4 では 1 ヶ月に 1 回のフォローが必要である。定期的なフォローアップ外来では尿検査、血清 Cr 値、貧血評価（血算）、腹部超音波検査、水分評価（胸部レントゲン検査）、心機能評価（心電図、心臓超音波検査）、MBD (mineral-bone-disorder) 評価 (Ca, P, intact PTH) を病状に合わせて行う。ステージ 3 以上では小児腎臓専門医または腎臓内科医にコンサルトするのが望ましい。（推奨度 B）

#### 【背景・目的】

JSRD の 30%に腎障害の合併を認め<sup>1, 2)</sup>、腎障害の主体はネフロン癆である。ネフロン

癆は進行性の腎障害を呈し、末期腎不全にいたる可能性が高い。そのため腎障害の合併は生命予後に直接影響する可能性がある。また慢性腎不全は成長障害を来し、さらに腎不全に対して行われる内服治療や透析や移植などの腎代替療法は QOL に重大な影響を与える。

ここでは、JSRD の重大な合併症である腎障害について、いかに早期診断を行うか、どのように定期的フォローアップを行うかについて検討を行った。

### 【解説・エビデンス】

JSRD の腎障害の検査項目について検討を行ったエビデンスを有する報告は存在せず、いくつかの case series や case report が存在するのみである。しかしながら、生命予後・QOL の観点からも JSRD の腎障害管理が重要であることは明白である。腎障害の主体であるネフロン癆の特徴を理解し、早期診断、定期的フォローアップに繋げていくことが必要である。慢性腎不全に至った場合の検査項目については日本腎臓学会作成の『エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013』および『CKD 診療ガイド 2012』を合わせて参考にされたい。

#### ① 尿検査

JSRD の腎症状の主体はネフロン癆であり、進行と共に尿濃縮力障害を伴う腎不全を呈する。尿検査では濃縮力低下を反映し、病状の進行と共に尿比重や尿の浸透圧の低下を認めるようになる。尿細管や間質の病変のため、尿中  $\beta 2$  ミクログロブリンや尿中 NAG (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) が上昇することが多い。NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) は腎障害を受けた際、尿細管から分泌される蛋白であり、JSRD において尿中に上昇しており腎障害の早期発見に有用であったという case series が報告されている<sup>3)</sup>。

#### ② 血液検査

血液検査所見は早期には変化を認めないが、腎不全の進行と共に、血清 Cr 値の上昇、貧血の進行、代謝性アシドーシス、高カリウム血症などを認める。これらは腎不全を反映しているものであり JSRD に特異的な検査所見ではない。血清 Cr 値は体格や年齢によって異なるため年齢によって変化する基準値を把握すること、eGFR を測定し腎機能障害の程度を把握することが重要である。尿中ナトリウム喪失が多く血清ナトリウム値が低下することもある。小児 Cr 値の基準値や eGFR の計算方法は、小児 CKD 研究グループの作成した『小児慢性腎臓病 (小児 CKD) 診断時の腎機能評価の手引き』や小児 eGFR 計算式 (5 次式)<sup>4)</sup>を用いて評価することができる。これらは下記のツールを用いてダウンロードすることができる。

『小児慢性腎臓病（小児 CKD）診断時の腎機能評価の手引き』

<http://j-ckdi.jp/download/index>

小児 eGFR 計算式（5 次式）

<http://j-ckdi.jp/ckd/app/>

### ③ 画像検査

ネフロン癆を診断する際、最も有用な画像検査は超音波検査である。腎臓超音波検査では、腎臓の大きさは正常かやや小さめであることが多い。一般的には病期の進行と共に、腎臓が高輝度に描出され、皮髄境界の不明瞭化、嚢胞の出現、腎の矮小化、瘢痕化を認めるようになる。嚢胞の検出に CT や MRI が用いられることもある。

慢性腎不全に至った場合は水分評価が必要となる。ネフロン癆で腎不全に至る場合は多尿傾向を示すことが多いため、早期に溢水となる可能性は低い。定期的に胸部レントゲン検査を行い水分の評価を行うこと、心臓超音波検査や心電図検査による心機能評価を行うことが必要である。特に、小児ではインとアウトの評価が困難なので、水分評価は胸部レントゲン検査で、心拡大や胸水の評価を行うことが有用となる。

JSRD の患者に腎合併症の存在や障害程度を評価するのに 99mTcDMSA シンチグラフィが有用であったとする case series がある<sup>5)</sup>。

### ④ 腎病理組織

ネフロン癆の診断は古典的には腎病理所見に基づいて行われるため、禁忌（例えば、末期腎、矮小腎、機能的片腎など）でなければ腎生検の施行が検討される。しかし近年の遺伝子解析の進歩により原因遺伝子が同定される場合や、病歴や臨床症状、各種検査所見によってネフロン癆が診断される場合は腎生検が回避される。腎病理では①尿細管基底膜の異常（不規則な肥厚や二重化）②尿細管の萎縮や拡張、嚢胞形成③間質の慢性炎症、線維化を 3 徴とする。糸球体には異常を原則的には認めないが、病勢が進行すると硬化像を呈することがある。

### 【参考文献】

- 1) Saraiva JM, et al. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992;**43(4)**:726-31.
- 2) Doherty D. Joubert syndrome: insights into brain development, cilium biology, and complex disease. 2009; *Semin Pediatr Neurol* 2009;**16(3)**:143-54
- 3) Lacquaniti A, et al. NGAL as an early biomarker of kidney disease in Joubert syndrome: three brothers compared. *Ren Fail* 2012;**34(4)**:495-8.

- 4) Uemura O, et al. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 2014;**18(4)**:626-33
- 5) Gedik GK, et al. The role of 99mTc DMSA renal scintigraphy in Joubert syndrome. Rev Esp Med Nucl 2006;**25(4)**:258-62

【二次資料】

- a. 日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013.  
<https://www.jsn.or.jp/guideline/ckdevidence2013.php>
- b. 日本腎臓学会. CKD診療ガイド2012.  
<https://www.jsn.or.jp/guideline/ckd2012.php>
- c. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会 腎生検病理アトラス～「腎生検病理診断標準化への指針」病理改訂版. 東京医学社 2010.
- d. Liapis H, Winyard PJD: Cystic Diseases and Developmental Kidney Defects. In Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD (eds): Heptinstall's Pathology of the Kidney, 7th ed. Wolters Kluwer, 2015:119-171.
- e. 先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の自然史の解明と早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立班（日本小児CKD研究グループ） 小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き. 診断と治療社 2014.

【サマリー】

肝合併症の診断には画像診断、特に腹部超音波検査が有用である。(推奨度 A)

【解説・エビデンス】

血液検査で肝酵素の軽度上昇等の異常を認める場合もあるが、正常範囲である場合もある。

肝合併症の有無の判断には、画像診断が重要であり中でも超音波検査が有用である<sup>1,2)</sup>。JSRD で認める肝合併症である先天性肝線維症の腹部超音波検査所見としては、①肝臓の形態異常（肝臓左葉外側域および尾状葉の肥大、正常または肥大した左葉内側、萎縮した右葉）、②肝臓の輝度上昇、③拡張した胆管像と内部の細門脈枝の走行、④門脈圧亢進に伴う脾腫や門脈脾静脈の拡張や側副血行路の発達等が報告されている。JSRD として超音波検査は腎合併症の精査にも適応があり、その際に併せて肝胆道系の変化を観察することが可能である。

そのほかの画像検査として造影CT検査でも、同様の形態的变化、胆管の拡張像や胆管内の門脈の走行像、門脈圧亢進に伴う所見が観察可能である<sup>1,3,4)</sup>。またMRIでは特にMR cholangiopancreatography (MRCP) によって胆管の連続的な描出が可能であり、常染色体劣性多発性嚢胞腎に伴う肝線維症では超音波検査よりも感度が高いとする意見もある<sup>5)</sup>。CTやMRI (MRCP) は、超音波検査にて診断後の経過観察に用いられるが、JSRDでの実際の適応についての基準はない。

【参考文献】

- 1) Akhan O, et al. Imaging findings in congenital hepatic fibrosis. *Eur J Radiol* 2007;**61**:18-24.
- 2) Wehrman A, et al. Diagnosis and Management of Hepatobiliary Complications in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Front Pediatr* 2017;**5**:124.
- 3) Zeitoun D, et al. Congenital hepatic fibrosis: CT findings in 18 adults. *Radiology* 2004;**231**:109-16.
- 4) Brancatelli G, et al. Fibropolycystic liver disease: CT and MR imaging findings. *Radiographics*. In "A review publication of the Radiological Society of North America". 2005;**25**:659-70.
- 5) Shneider BL, et al. Liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Transplant* 2005;**9**:634-39.

#### CQ4-4 中枢神経系における有用な画像検査は何か

井手 秀平

1) Molar Tooth Sign (MTS) は JSRD の診断において有用か

##### 【サマリー】

JSRD の診断のために MRI 検査で MTS を確認することは有用である。(推奨度 A)

##### 【解説】

MTS は次の 3 つの要素、(1) 深い脚間窩、(2) 太く直線的な上小脳脚、(3) 虫部低形成よりなる<sup>1)</sup>。

1999 年に Maria らは臨床的に JS と診断した症例に対する画像検査を検討し、MTS が 82%に認められ、そのうちの多く(94%)は MTS 以外の異常がなかったと報告している<sup>2)</sup>。一方、臨床的に JS と診断した症例のうち、MTS が認められなかった 8 名では、大脳の形成異常(6名)や小脳半球の形成異常(7名)が認められたと報告した。(JSRD の概念が提唱される前の報告であり JS と記載している。)この初期の報告から、臨床的に JSRD が疑われても頭部画像検査でおよそ 2 割は MTS を認めなかった。MTS の所見自体は JSRD の診断において中核をなす所見であり、有用であると考えられる。

2) MTS 以外に見られる所見は

##### 【サマリー】

小脳虫部の低形成または無形性を伴うことが多い。脳幹と小脳以外にも形成異常を認めることが知られている。

##### 【解説】

Poretti らは、JSRD 75 名の画像検査において、MTS と小脳虫部低形成以外の所見を検討し報告した<sup>3)</sup>。その中で、OFD4 の 4 名を除いた JSRD の 71 名において、テント下では、小脳半球のサイズの異常(縮小 17 名、拡大 7 名)、小脳回(folia)の構造異常(25 名)。後頭蓋窩の拡大(32 名)、retrocerebellar fluid(present 14 名, marked 2 名)。後頭蓋窩が大きい場合は Dandy-Walker 症候群に似る。大脳脚間にある結節状の脳と信号強度の同じ組織である”interpeduncular heterotopia”(3 名)、脳瘤と atretic cephalocele(8 名)を認めた。さらに、小脳虫部低形成は、53%の患者では著明で、42%は中等度、4%は軽度認めた。

テント上では、海馬回転異常(7 名)、脳梁の形成異常(6 名、うち 1 名は欠損)、透

明中核欠損（2名、脳梁の高度の低形成と脳梁欠損を伴う）、後頭部の脳瘤（8名、うち4名は Meckel 症候群の表現型を持つ）、多小脳回症（1名、頭瘤をもつ）、脳室拡大（4名）、脳室周囲の異所性灰白質（2名）、多小脳回症（1名）、局所的な皮質形成異常（1名）の所見を認めた。

### 3) DWS との鑑別は

#### 【サマリー】

DWS と JSRD の鑑別としては、MTS、虫部の低形成、cleft の存在、脚間窩の延長の所見を MRI で評価することが推奨される。（推奨度 A）

#### 【解説】

Maria らの報告によれば、JSRD の 10% は後頭蓋窩に髄液の貯留があり、Dandy-Walker 症候群、Dandy-Walker variant などの診断を受けることもある<sup>4)</sup>。水頭症のない DWS では JS との鑑別が難しい場合がある。JS を疑った場合、(1) axial で MTS を確認、(2) sagittal image で虫部低形成と脚間窩の延長を確認、(3) coronal image で虫部の cleft が存在することを確認することが重要であるとしている。現在では、テンソル画像も有用だろう（次項）。

### 4) 拡散テンソル画像は有用か

#### 【サマリー】

神経線維を描出できる拡散テンソル画像は、JSRD の診断に有用である。

#### 【解説】

JSRD 患者の拡散テンソル画像 (Diffusion tensor imaging、DTI) では、上小脳脚 (superior cerebellar peduncle、SCP) や皮質脊髓路に通常みられる交差が無いことを鮮明に示すことができ診断にも有用と考えられる<sup>5,6)</sup>。

Merlini らは先天性 OMA (Cogan 症候群) 3名と JSRD 1名、正常 8名の画像を検討し、MTS は Cogan 症候群 (3名) でもみられるが、SCP の交差の欠如は Cogan 症候群ではなかったと報告している<sup>7)</sup>。



## 5) 画像検査は胎児診断に有用か

### 【サマリー】

JSRD の胎児期における診断は超音波検査や MRI 検査で可能とする報告もあるが、家族歴のある母体（胎児）以外における有用性は明らかではない。

### 【解説】

JSRD において超音波検査および胎児 MRI 検査を用いた胎児診断の報告がある。

#### ①超音波検査

Quarello らは、第 4 脳室の形に注目すると、家族歴がなければ 22 週以降(5 例)、家族歴あれば 17 週から (2 例) 診断可能であると報告している<sup>8)</sup>。Saleem らは、第 4 脳室の前後と横径の比、脚間窩の深さと峽部の前後長の比、の二つのパラメーターは JSRD 胎児で有意に高く診断に有用であると報告している<sup>9)</sup>。また超音波検査では、脳幹や小脳の形態異常だけでなく、後頭蓋窩の異常、腎奇形、多指症、一過性多呼吸のエピソード、なども観察可能であり診断の一助になる<sup>10)</sup>。

#### ②胎児 MRI

Saleem らは、MRI では 17 週から MTS が確認可能であったが、その時期には超音波検査では非特異的な所見のみであった症例などから、MTS に関しては MRI のほうがより早期に診断可能であると報告している<sup>11)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Maria BL, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. J Child Neurol 1997;**12(7)**:423-30.
- 2) Maria BL, et al. Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical, radiologic, and pathologic significance. J Child Neurol 1999;**14(6)**:368-76.
- 3) Poretti A, et al. Joubert syndrome and related disorders: spectrum of neuroimaging findings in 75 patients. Am J Neuroradiol 2011;**32(8)**:1459-63.
- 4) Maria BL, et al. Quantitative assessment of brainstem development in Joubert syndrome and Dandy-Walker syndrome. J Child Neurol 2001;**16(10)**:751-8.
- 5) Widjaja E, et al. Diffusion tensor imaging of midline posterior fossa malformations. Pediatr Radiol 2006;**36(6)**:510-7.
- 6) Poretti A, et al. Diffusion tensor imaging in Joubert syndrome. Am J Neuroradiol 2007;**28(10)**:1929-33.
- 7) Merlini L, et al. MRI with fibre tracking in Cogan congenital oculomotor apraxia. Pediatr Radiol 2010;**40(10)**:1625-33.

- 8) Quarello E, et al. Prenatal abnormal features of the fourth ventricle in Joubert syndrome and related disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;**43**(2):227-32.
- 9) Saleem SN, et al. Role of MR imaging in prenatal diagnosis of pregnancies at risk for Joubert syndrome and related cerebellar disorders. *Am J Neuroradiol* 2010;**31**(3):424-9.
- 10) Aslan H. et al. Prenatal diagnosis of Joubert syndrome: a case report. *Prenat Diagn* 2002;**22**(1):13-6.
- 11) Saleem SN, et al. Prenatal magnetic resonance imaging diagnosis of molar tooth sign at 17 to 18 weeks of gestation in two fetuses at risk for Joubert syndrome and related cerebellar disorders. *Neuropediatrics* 2011;**42**(1):35-8.

## CQ4-5 中枢神経系、発達などの定期的なフォローは何か

井手 秀平

### 【サマリー】

発達のフォローは発達遅滞のある JSRD 患者には必要である。(推奨度 A)  
中枢神経系の画像評価は診断時以外で有用とする報告はなく定期的な画像フォローは要さない。

### 【解説】

#### 1) 脳波検査

Hodgkins らは 18 名中 10 名に脳波検査が実施され、5 名に異常があったと報告している<sup>1)</sup>。しかしながら、てんかん合併はまれである (3-5%)。

#### 2) 画像検査

MRI 検査などの画像検査が診断時以外で有用であるとする報告は無い。(典型例では定期的な撮影の必要性は低いだろう。)

#### 3) 発達フォロー

定期的な発達フォローやリハビリテーションの計画 (CQ7 参照) は一般的に発達遅滞がある場合には必須である。

運動発達では、初期には全身性低緊張と運動発達の遅れが全例である<sup>1)</sup>。歩行は 66% で可能、歩き始めは 22 か月~10 歳や 15 か月~9 歳 (中央値 24 か月) と報告されている<sup>1,2)</sup>。歩行可能例でも全例がワイドベースで不安定な歩行で、走ることや階段を昇ることには困難を示すとされ、足部外反や関節拘縮、脊椎側弯症の例も報告があるため必要時にはリハビリテーション科や整形外科への紹介も考慮する<sup>1-3)</sup>。

知的発達の程度は様々であるが、どの症例も実年齢に比例して知的能力も向上することが示されており、運動障害、眼球運動障害、構音障害のため評価が難しいことを念頭に慎重にフォローするべきであろう。

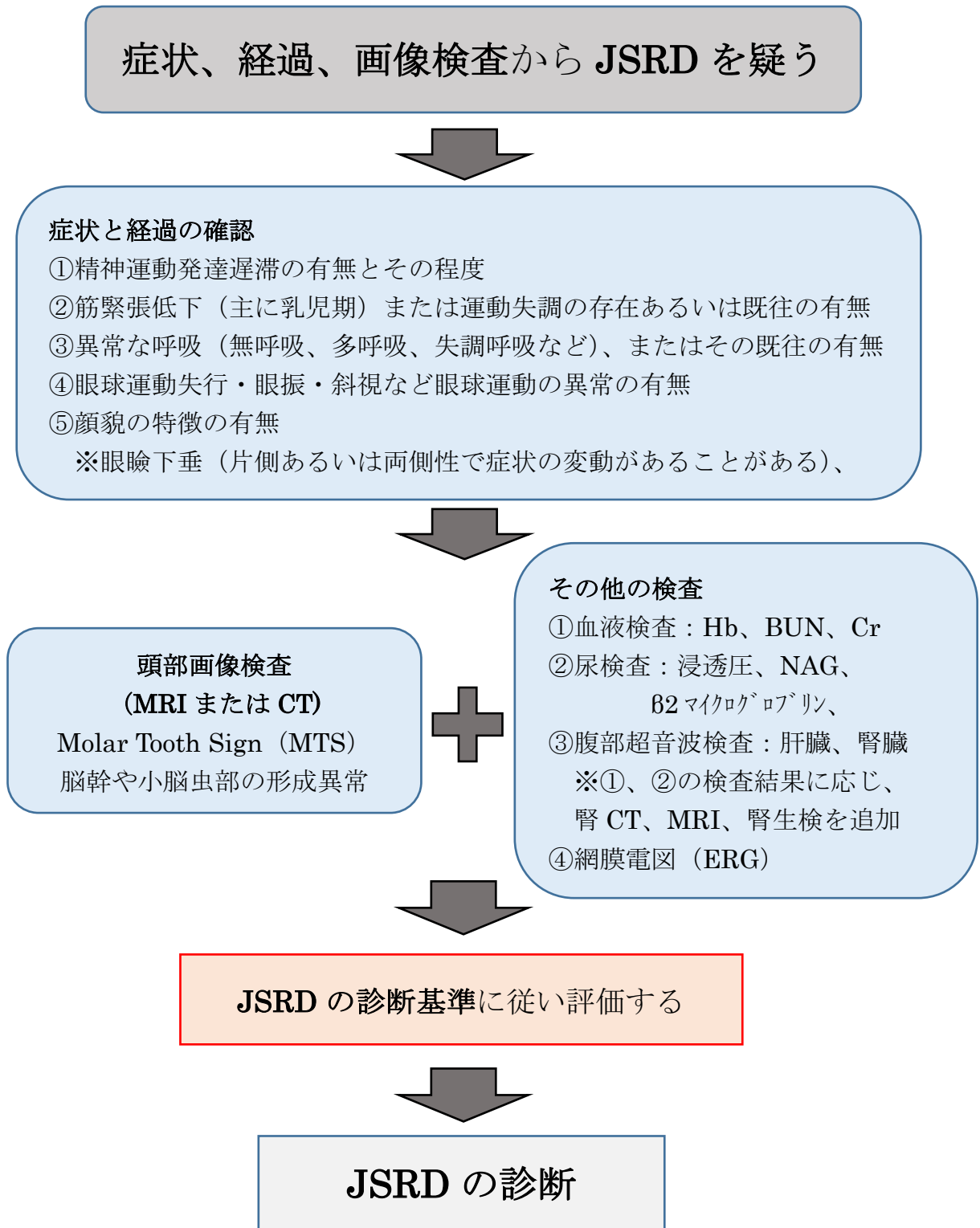
知的発達や発語に関しては CQ5-4-2、行動面や精神面でのフォローについては、CQ5-4 を参照されたい。

### 【参考文献】

- 1) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. Dev Med Child Neurol 2004;46(10):694-9.

- 2) Bulgheroni S, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral features in Joubert syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;**170(12)**:3115-24.
- 3) Maria BL, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997;**12(7)**:423-30.

図2 JSRD 診断までの流れ



## 5. 臨床症状

### 1) 眼症状（網膜症、コロボーマ、眼振、眼球運動失行など）

北見 欣一／野田 英一郎

#### CQ5-1-1 眼科的合併症の特徴と頻度はどのくらいか。

##### 【サマリー】

JSRD は、網膜症、コロボーマ、眼振、眼球運動失行、垂直注視麻痺などの様々な眼症状を伴う。何らかの眼症状を JSRD 患者の 70～100%で認める。

##### 【解説】

JSRD は、網膜症、コロボーマ、眼振、眼球運動失行、垂直注視麻痺などの様々な眼症状を伴う。何らかの眼症状を JSRD 患者の 70～100%で認めており<sup>1,2)</sup>、眼振や眼球運動失行は、JSRD における中脳と小脳虫部の形成異常に起因する症状と考えられている<sup>3)</sup>。

網膜症とは、眼球内の網膜が障害を受け、視力が低下する病気の総称である。JSRD の網膜症は、症状が進行する場合と、進行しない場合とがある<sup>2)</sup>。網膜症については、JSRD の 235 家族で行った調査では 30%に網膜変性 (retinal dystrophy) を認めたとの報告がある<sup>4)</sup>。

JSRD の中でも、網膜症を認めるものはジュベール症候群＋視覚障害のタイプとして、Joubert syndrome with Ocular defect (JS-0) と呼ばれる。網膜症の原因として知られる主要な変異遺伝子は、*AHI1*、*CEP290*、*INPP5E*、*ARL13B*、*CC2D2A* などがあるが、全ての患者で変異遺伝子が確認できているわけではない<sup>5,6)</sup>。

コロボーマは、組織の一部が発生の異常で欠損したものを意味する。コロボーマは虹彩、毛様体、脈絡膜のいずれか、または複数の部位にまたがって発生することもある。また脈絡膜欠損では対応する網膜の発生も傷害され、視神経乳頭の形が異常になる場合もある<sup>7)</sup>。JSRD 患者で生じる眼球のコロボーマで最も頻度が高いのは、網脈絡膜コロボーマであると言われており<sup>8,9)</sup>、JSRD の 235 家族で行った調査では 19%に認めたとの報告もある<sup>4)</sup>。

眼振や眼球運動失行を認めることが知られており、異常眼球運動と呼ばれる。スムーズな追視が困難となることや、注視や追視の際に眼球がけいれん様の動きを認めることが知られている<sup>2,3,8,10)</sup>。その他にも、眼瞼下垂、サッケード（衝動性眼球運動：見る対象に向けて眼球が速く小刻みに動く運動）の障害（眼球運動失行）、眼振、斜視なども認めることがある。

Lambert らは、網膜症があり、滑動性眼球運動ができない 7 名の JSRD の患者におい

て、眼振（7名中6名）、サッケードの障害（7名中5名）、外転時の上方偏位（7名中5名）、緊張性側方偏位（7名中3名）、前庭動眼反射の消失（7名中2名）を認めたとの報告を行った<sup>11)</sup>。TusaとHoveは、網膜症を認める13名のJSRD患者の調査を行い、先天性眼瞼下垂を約半数（13名中6名）で認めたと報告した<sup>10)</sup>。網膜症をもつJSRD患者では上記のような他の症状を合併している可能性がある。

さらに、Mariaらは、13名のJSRD患者において、前庭動眼反射の消失（13名中13名）、サッケード（13名中12名）、滑動性眼球運動の障害（13名中12名）、斜視（13名中11名；その11名うち内斜視5名、外斜視6名）を示唆する網膜の変化（13名中4名）、眼振（13名中3名、振り様眼振 gaze-holding and pendular）、視神経形成異常（13名中3名）、periodic alternating gaze deviation（13名中2名）、網脈絡膜コロボーマ（13名中1名）を認めたとの報告をした<sup>3)</sup>。

ロンドンにあるGreat Ormond Street Hospitalで15年間のフォローアップを行った29名のJSRD患者で記載のある18名において、網膜電図（ERG）の電位低下（18名中14名）、saccadic initiation failure（18名中13名）、眼振（18名中10名）（その10名のうち5名に回旋眼振、4名に水平振り様眼振、1名に上方眼振）、周期性交代性眼振（18名中3名）が見られた<sup>12)</sup>。

スイスの単一施設における16名のJSRDの患児では、眼振（16名中11名）、眼球運動失行（16名中6名）、網膜障害（16名中8名）眼瞼下垂（16名中2名）、垂直注視麻痺（16名中3名）を認めたと報告している<sup>2)</sup>。Khanらは、8名のJSRD患者において、眼振（8名中5名）、追跡運動の障害（7名中3名）、convergenceの障害（7名中2名）、網膜の変性（8名中3名）を認め、網膜電図（ERG）は8名全員が正常だったが、フラッシュ視覚誘発電位（fVEP）は7名中6名が異常の結果だったと報告した<sup>13)</sup>。Sturmらは、10名のJSRD患者で、2名に両側の視神経乳頭のドルーゼン（optic disc drusen、白色の沈着物）、4名に網膜変性の所見を、9名に円滑な追跡運動や、サッケード、前庭動眼反射の解除における運動不良を認めた<sup>14)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) S Makino, et al. Ocular findings in two siblings with Joubert syndrome. Clin Ophthalmol 2014;**8**:229-33.
- 2) Steinlin M, et al. Follow-up in children with Joubert syndrome. Neuropediatrics 1997;**28**:204-11.
- 3) Maria BL, et al. “Joubert syndrome” revisited:key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. J Child Neurol 1997;**12**:423-30.
- 4) Doherty D. Joubert syndrome: Insights into brain development, cilium biology, and complex disease. Semin Pediatr Neurol 2009;**16**:143-54.
- 5) Romani M, et al. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar

- tooth. *Lancet Neurol* 2013;**12**:894-905.
- 6) Parisi MA, et al. AHI1 mutations cause both retinal dystrophy and renal cystic disease in Joubert syndrome. *J Med Genet* 2006;**43**:334-9.
  - 7) 日本小児眼科学会 homepage、ぶどう膜欠損 (コロボーマ)  
[http://www.japo-web.jp/info\\_ippan\\_page.php?id=page18](http://www.japo-web.jp/info_ippan_page.php?id=page18)
  - 8) Saraiva JM, et al. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992;**43**:726-31.
  - 9) Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet Part C* 2009;**151C**:326-40.
  - 10) Tusa RJ, et al. Ocular and oculomotor signs in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;**14**:621-7.
  - 11) Lambert SR, et al. Joubert syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989;**107**:709-13.
  - 12) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2004;**46**:694-9.
  - 13) Khan AO, et al. Ophthalmic features of Joubert syndrome. *Ophthalmology* 2008;**115**:2286-9.
  - 14) V Sturm, et al. Ophthalmological findings in Joubert syndrome. *Eye (Lond)* 2010;**24**:222-5.



## CQ5-1-2 JSRD に特徴的な網膜の所見は何か

### 【サマリー】

JSRD の約 3 割の患者に網膜症を認める。網膜症における特徴として、色素性網膜症 (pigmentary retinopathy) がある。

### 【解説】

JSRD の網膜症における特徴として、色素性網膜症 (pigmentary retinopathy) がある。色素性網膜症は網膜色素変性症とは異なる。色素性網膜症は、時に重症の先天盲を来したり、網膜電図 (electroretinogram ; ERG) で電気活動が減衰したり消失するなどレーベル先天黒内障のような重度の視力障害を認めることがある<sup>1)</sup>。

色素性網膜症の他にも、コーツ病に類似した網膜症や先天性網膜変性 (congenital retinal dystrophy)、黄色斑眼底 (fundus flavimaculatus)、黄斑周囲や網膜の異常による失明 (perimacular and retinal blindness) などを認めることもある<sup>2)</sup>。235 家系の調査で網膜変性を 30% に認めたとの報告がある<sup>3)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. Dev Med Child Neurol 2004;**46**(10):694-9.
- 2) Abouammoh MA, et al. Coats-like retinopathy in Joubert syndrome. J AAPOS 2016;**20**(4):372-4.
- 3) Doherty D. Joubert syndrome: Insights into brain development, cilium biology, and complex disease. Semin Pediatr Neurol 2009;**16**:143-54.

### CQ5-1-3 網膜症はいつから現れどのような経過をたどるのか

#### 【サマリー】

網膜症の発症時期を示す報告はなく、重症の先天盲から軽症の網膜症まで幅がある。

#### 【解説】

JSRD の網膜症の発症時期についての報告は見られない。網膜症は、生後 1 年以内に全盲となるレーベル先天黒内障のような重症の先天盲を認めるものから、非特異的な軽症の網膜症のものまで幅がある。網膜症を来たしたとしても、乳幼児期に必ず網膜症を認めるわけではないが、網膜色素沈着の増加は小児期に生じている可能性がある<sup>1)</sup>。網膜症の程度は JSRD による全身の重症度と相関していない<sup>2,3)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Steinlin M, et al. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1997;**28**:204-11.
- 2) Khan AO, et al. Ophthalmic features of Joubert syndrome. *Ophthalmology* 2008;**115**:2286-9.
- 3) Doherty D. Joubert syndrome: insights into brain development, cilium biology, and complex disease. *Semin Pediatr Neurol* 2009;**16**:143-54.

#### CQ5-1-4 眼球運動失行の特徴は何かあるのか

##### 【サマリー】

水平方向の眼振や視線を向けるために頭部を動かす眼球運動失行が特徴的である。

##### 【解説】

異常眼球運動は、眼振、斜視、眼球運動失行、垂直注視麻痺が知られており、JSRD では第一眼位（正位）での眼振はよく認められる。JSRD の多くは、出生時に水平方向の眼振があり、年齢とともに改善する<sup>1)</sup>。回旋性、振子様の眼振もまた認められる。また、斜視も珍しくなく、眼位異常のため斜視が認められる。水平性の斜視は、外斜視・内斜視いずれの可能性もあり、自然に固定するか変化していく<sup>2)</sup>。

眼球運動失行は、意図的に、または視覚刺激に対する反応として、サッケードを起こすことができないために、視線を向けるために頭部を動かすことを意味する<sup>3)</sup>。眼球運動失行が、しばしば乳児期からでなく小児期より認められるとされるのは、おそらくこの所見の認識不足によるものである可能性がある<sup>4)</sup>。眼球運動失行を伴う小児の多くは、追視を開始することができないので、代わりに頭を突き出す動きを認める<sup>5)</sup>。また、側方の対象物を見る際に、回転しすぎた頭位を戻すように反対方向に頭を回転する head thrust は JSRD に特徴的とされる<sup>6)</sup>。他には、“wheel rolling ocular torsion” という上下回旋眼球運動を認めることもある<sup>7-10)</sup>。

##### 【参考文献】

- 1) Parisi MA, et al. Joubert syndrome (and related disorders). *Eur J Human Genet* 2007;**15**:511-21.
- 2) Shinji Makino, et al. Ocular findings in two siblings with Joubert syndrome. *Clin Ophthalmol* 2014;**8**:229-33.
- 3) Salman MS. Infantile-onset saccade initiation delay (congenital ocular motor apraxia). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;**15**(5):24.
- 4) Steinlin M, et al. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1997;**28**:204-11.
- 5) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2004;**46**:694-9.
- 6) 角南貴司子、他. Joubert 症候群の一例 —眼球運動障害についての検討—. *Equilibrium Res* 2011;**70**(1):23-29.
- 7) Ling J, et al. An abnormal ocular motor manifestation of Joubert syndrome. *J AAPOS* 2017;**21**(1):75-77.

- 8) Papanagnu E. Congenital ocular motor apraxia with wheel-rolling ocular torsion- a neurodiagnostic phenotype of Joubert syndrome. J AAPOS 2014;**18**(4):404-7.
- 9) Paprocka J, et al. Joubert syndrome and related disorders. Neurol Neurochir Pol 2012;**46**:379-83.
- 10) Couch SM, et al. Something to sink your teeth into. Surv Ophtahlmol 2011;**56**:544-9.

CQ5-1-5 JSRD の網膜症・眼球運動失行以外の眼科的異常は何か

【サマリー】

眼瞼下垂、斜視、弱視、動眼神経麻痺などの報告がある。

【解説】

眼瞼下垂、斜視、及び／又は弱視を認めることがある。第三脳神経（動眼神経）麻痺の可能性を示唆する報告もある<sup>1)</sup>。有馬症候群は、病初期からみられる視覚障害（網膜部分欠損などを伴うことあり）に加え、片側あるいは両側性の眼瞼下垂様顔貌（症状の変動があることがある）が特徴である<sup>2)</sup>。ホルネル兆候を呈した JSRD の2か月児の報告もある<sup>3)</sup>。

【参考文献】

- 1) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2004;**46**:694-9.
- 2) Matsuzaka T, et al. Cerebro-oculo-hepato-renal syndrome (Arima' syndrome): a distinct clinicopathological entity. *J Child Neurol* 1986;**1**(4):338-46.
- 3) Lee N. A neonate with Joubert syndrome presenting with symptoms of Horner syndrome. *Korean J Pediatr* 2016;**59**(Suppl 1):S32-S36.

## 2) 腎症状（腎不全、腎のう胞など）

神田 祥一郎

### CQ5-2-1 JSRD の腎障害の特徴は

#### 【サマリー】

JSRD の腎障害として腎嚢胞、ネフロン癆が知られている。これらは早期には臨床症状が明らかではなく、潜行性腎障害が進行し腎機能低下が高度になって初めて診断される例もあり注意が必要である。

### CQ5-2-2 腎不全はどのような症状がいつから現れ どのような経過をたどるのか

#### 【サマリー】

典型的には4-6歳頃より尿濃縮障害（塩類喪失腎不全）を呈し、多飲多尿を初発症状とする。進行すると貧血、成長障害など腎不全に伴う症状を認める。末期腎不全に至る例も多い。胎児期より腎嚢胞を認める例、乳児期より腎代替療法を要する例もあり、腎症状の発症年齢、進行速度は様々であり、個々の患者に合わせた診療が必要である。

#### 【背景・目的】

JSRD の合併症である腎障害は生命予後や QOL に大きく関わっている。その改善のためには、早期診断や今後の経過を踏まえた腎障害管理が必要であり、臨床症状を理解し、腎合併症を鑑別疾患として想起しておくことが重要である。

ここでは、JSRD に合併する腎障害の臨床症状の経過を検討する。

#### 【解説・エビデンス】

JSRD に合併する腎障害についてのエビデンスのある報告は存在しない。症例報告や複数の症例検討の報告（case series）が散在し、腎障害として嚢胞腎とネフロン癆が報告されている。

#### ① JSRD に合併する腎障害はいつから知られているか？

最初に JSRD に腎疾患が伴うことを報告したのは、1984 年の King らの複数の症例検討（case series）である<sup>1)</sup>。これによると人の JSRD の患者のうち 3 人に嚢胞腎が認

められていた（そのうち2例は剖検例）。それ以前の報告では、「JSRD」という病名は出てこないものの、1971年のFriedらによる腎に多発する嚢胞と小脳虫部形成異常を伴う家族例の報告がある<sup>2)</sup>。現在ではJSRDに伴う腎疾患は前述の嚢胞腎に加えネフロン癆が知られている。

## ② ネフロン癆と嚢胞腎

ネフロン癆は病理学的に①尿細管基底膜の破綻②尿細管の萎縮や嚢胞形成③間質の慢性炎症、線維化を3主徴とする疾患である。臨床的には多尿、成長障害、進行性腎障害を呈する。ネフロン癆は肉眼的に嚢胞を認めなくとも病理学的（顕微鏡的）には嚢胞を認めることや進行と共に嚢胞を肉眼的に（超音波検査等画像検査によって）検出できるようになることから、JSRDに伴う2種類の腎疾患、嚢胞腎とネフロン癆、は腎症状の病期の違いであり両者を連続した疾患概念と捉える考え方もある。実際にはネフロン癆の70%に嚢胞を認め、嚢胞は皮髄境界を中心に1~15mm大のものが5~50個認められることが多い。腎臓が肥大し多発する微小嚢胞を認め、常染色体劣性多発性嚢胞腎と鑑別を要する例も報告されている<sup>3)</sup>。

## ③ ネフロン癆の臨床症状

ネフロン癆はJSRDにのみ認められる腎疾患ではない。腎外症状を伴うネフロン癆はネフロン癆患者の10%強であり<sup>4)</sup>、JSRDはその一部である。一方、JSRDの中で腎疾患を合併するのは30%程度とされている<sup>5)</sup>。

ネフロン癆の臨床症状は典型的には4-6歳頃より尿濃縮障害（塩類喪失腎不全）を呈し、多飲多尿を初発症状とすることが多い。進行すると貧血、成長障害など腎不全に伴う症状を認める。ネフロン癆は末期腎不全に至ることが多く、小児末期腎不全の原因疾患の5%を占めるといふ報告や、30歳以下の末期腎不全患者の原疾患の中で最も多いといふ報告がある<sup>4)</sup>。JSRDに伴うネフロン癆も同様に、最終的には思春期以降に末期腎不全に至り、腎代替療法を要する例が多い。症状の重い場合は、出生前から嚢胞が確認され嚢胞腎と診断されることがある。浮腫や高血圧、血尿、尿路感染症などの症状を呈することは少ないため、潜行性の腎不全が高度になってはじめて気づかれる場合があり注意が必要である。

## 【参考文献】

- 1) King MD, et al. Joubert's syndrome with retinal dysplasia: neonatal tachypnoea as the clue to a genetic brain-eye malformation. Arch Dis Child 1984;**43**(4):726-31.
- 2) Fried K, et al. Polycystic kidneys associated with malformations of the brain,

- polydactyly, and other birth defects in newborn sibs. A lethal syndrome showing the autosomal-recessive pattern of inheritance. *J Med Genet* 1971;**8(3)**:285-90
- 3) Gunay-Aygun M, et al. MKS3-related ciliopathy with features of autosomal recessive polycystic kidney disease, nephronophthisis, and Joubert Syndrome. *J Pediatr* 2009;**155(3)**:386-92.
  - 4) Hildebrandt F, et al. Nephronophthisis: Disease Mechanisms of a Ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20(1)**:23-35.
  - 5) Saraiva JM, et al. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992;**43(4)**:726-31.

#### 【二次資料】

- a) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013.  
<https://www.jsn.or.jp/guideline/ckdevidence2013.php>
- b) 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2012.  
<https://www.jsn.or.jp/guideline/ckd2012.php>
- c) 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会 腎生検病理アトラス～「腎生検病理診断標準化への指針」病理改訂版. 東京医学社 2010.
- d) Liapis H, et al: Cystic Diseases and Developmental Kidney Defects. In Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD (eds): *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 7th ed. Wolters Kluwer 2015:119-171.



### 3) 肝症状

岡 明

#### CQ5-3-1 JSRD にみられる肝合併症の特徴と頻度はどのくらいか

##### 【サマリー】

JSRDでは、繊毛の機能異常のために発生の異常から先天性肝線維症を合併することがある。肝線維症の合併しやすいサブタイプがあり、原因遺伝子として特定の遺伝子との関連がある。

##### 【解説】

JSRDの一部の患者では肝障害が合併することがある。特にCOACH症候群では、小脳病変、失調や知的障害、脈絡膜欠損に加えて先天性肝線維症が特徴的とされ、肝障害はJSRDに認められる臓器合併症である<sup>1,2)</sup>。

原因として、繊毛の異常は発生期の胆管板 (ductal plate) のリモデリング異常による形成不全をきたし、門脈胆道系の発生異常として肝内外の胆管の拡張 (Caroli病) 肝内門脈の分枝異常と進行性の肝線維症が生じるとされている<sup>3-5)</sup>。

臓器合併症を精査された JSRD の 86 家系 100 人の患者コホート集団では 41%の患者にて、肝合併症を示す血清肝酵素の上昇、肝臓の超音波強度の上昇、超音波検査での脾腫のいずれかが認められており、中枢神経系以外の臓器障害としては最も高頻度と報告されている<sup>2)</sup>。また 440 家系 532 人の患者コホート群では、肝線維症と診断された患者は 14%と報告されている<sup>6)</sup>。

原因となる遺伝子異常との関連では *TMEM67* 遺伝子異常の頻度が最も高い。この遺伝子異常ではコロボーマの頻度が高いことから、臨床的に眼症状としてコロボーマがある場合に肝合併症あるいは肝線維症の頻度が高い<sup>2,6,7)</sup>。

##### 【参考文献】

- 1) Verloes A, et al. Further delineation of a syndrome of cerebellar vermis hypo/aplasia, oligophrenia, congenital ataxia, coloboma, and hepatic fibrosis. *Am J Med Genet* 1989;**32**:227-32.
- 2) Vilboux T, et al. Molecular genetic findings and clinical correlations in 100 patients with Joubert syndrome and related disorders prospectively evaluated at a single center. *Genet Med* 2017;**19**:8705-82.

- 3) Desmet VJ. What is congenital hepatic fibrosis? *Histopathology* 1992;**20**:465-77.
- 4) Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C* 2009;**151c**:296-306.
- 5) Gunay-Aygun M, et al. Congenital Hepatic Fibrosis Overview. In: Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*(R). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2701/>.
- 6) Bachmann-Gagescu R, et al. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet* 2015;**52**:514-22.
- 7) Brancati F, et al. MKS3/TMEM67 mutations are a major cause of COACH Syndrome, a Joubert Syndrome related disorder with liver involvement. *Hum Mut* 2009;**30**:E432-42

## CQ5-3-2 JSRD に肝合併症がみられる場合の症状はどの様なものか

### 【サマリー】

先天性肝線維症の臨床像は、無症状から門脈圧亢進症状を呈する場合まで幅広い臨床像を呈するが、JSRD における症状の頻度については十分な資料がない。

### 【解説】

JSRD における先天性肝線維症は、血清肝酵素上昇、肝腫大の軽症の場合から、門脈圧亢進症による食道静脈瘤、脾腫、脾機能亢進による血小板および白血球減少を呈する場合がある。

JSRD における先天性肝線維症についての症状の頻度についての資料は十分にはない。

参考になる資料として、JSRD を含まない先天性肝線維症に関するシステマティックレビューにて、JSRD と同様に繊毛異常が原因として知られる常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease、以下 ARPKD) に伴う先天性肝線維症の患者 788 名についての臨床症状について検討されている<sup>1)</sup>。その 788 名のうち、有無の記載があった 639 名中 286 名 (記載有群中 45%、全患者中 36%、以下同様) に門脈圧亢進症を、166 名中 62 名 (37%、8%) に脾機能亢進を認めていた。食道静脈瘤は 315 名中 92 名 (29%、12%) に認めており、そのうち 38 名が出血性食道静脈瘤と報告されている。また、胆管炎を合併することがあり、有無の記載があった 322 名中 58 名 (18%、7%) であり、再発性の胆管炎は 37 名中 20 名 (54%、3%) であった。肝胆道系の癌については、17 名中 1 名 (6%、1%未満) であった。

また、ARPKD に伴う先天性肝線維症の患者 73 名のコホートでは、脾腫は 65%に認められており、血清肝酵素はほとんどの患者で正常域であり上昇例でも軽度の変化であった<sup>2)</sup>。血清アルブミン低下、血清ビリルビン軽度上昇、凝固系の軽度異常を呈する患者もいたが、少数であり、先天性肝線維症では肝硬変の様に高度肝機能異常を認めにくいのが鑑別点となる。

### 【参考文献】

- 1) Srinath A, et al. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;**54**:580-587.
- 2) Gunay-Aygun M, et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology* 2013;**144**:112-121.

### CQ5-3-3 JSRD における肝合併症の予後はどの様なものか

#### 【サマリー】

JSRD における肝合併症の経過と予後についての資料は十分にはない。

#### 【解説】

死亡例 40 名中 35 名に腎不全や呼吸不全など肝臓以外の原因が明らかにされており、肝線維症が原因とされたのは 2 名で、年長者に多いと報告されている<sup>1)</sup>。

JSRD を含まない先天性肝線維症に関するシステマティックレビューでは、転帰が記載されている 411 名中 130 名が死亡しているが、原因としては約 3 分の 1 が敗血症で、肝不全は 4%とされている<sup>2)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Dempsey JC, Phelps IG, Bachmann-Gagescu R, Glass IA, Tully HM, Doherty D. Mortality in Joubert syndrome. *Ame J Med Genet A* 2017;**173**:1237-1242.
- 2) Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;**54**:580-587.

#### 4) 中枢神経症状（てんかん、行動障害など）

井手 秀平

##### CQ5-4-1 てんかんの合併率ほどの程度か

###### 【サマリー】

JSRD にてんかんを合併するのは約 3-5%と少ないが、*CC2D2A* 遺伝子変異をもつ患者ではてんかんの発症率が多いとする報告がある。

###### 【解説】

てんかんの合併率については、2つの複数の症例検討の報告 (case series) がある。Hodgkins ら<sup>1)</sup>は 18 名中 1 名 (5.6%)、Bulgheroni らは 54 名中 2 名 (3.7%) と報告しており<sup>2)</sup>、JS においててんかん発症は多くない。

JSRD のてんかんの特徴についての報告はないが、JSRD の脳波について Ruiz らは、左上肢のてんかん発作を持つ JS 男性のビデオ脳波検査にて、左前頭部のてんかん波が記録され、JS の皮質脊髄路の交差がないために同側のてんかん発作が出ていると報告している<sup>3)</sup>。Bachmann らは、*CC2D2A* 遺伝子に変異をもつ JSRD の患者で脳室拡大とてんかんが有意に多いと報告している<sup>4)</sup>。

###### 【参考文献】

- 1) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2004;**46**(10):694-9.
- 2) Bulgheroni S, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral features in Joubert syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;**170**(12):3115-24.
- 3) López Ruiz P, et al. Uncrossed epileptic seizures in Joubert syndrome. *BMJ Case Rep* May 22;2015. doi: 10.1136/bcr-2014-207719.
- 4) Bachmann-Gagescu R, et al. Genotype-phenotype correlation in *CC2D2A*-related Joubert syndrome reveals an association with ventriculomegaly and seizures. *J Med Genet* 2012;**49**(2):126-37.

## CQ5-4-2 JSRD の知的発達の特徴は何かあるのか

### 【サマリー】

視覚障害や運動障害などにより影響を受けるが、知的発達は正常から知的障害域まで幅がある。JSRD では言語や言語短期記憶に弱点があるという報告もある。

### 【解説】

#### 1) 知的障害の頻度や程度

Steinlin らによる JSRD の知的発達に関する初期の研究では、JSRD 患者は幼児期に死亡する早期死亡群、認知 DQ 30 以下の重度遅滞群、DQ 60-85 の境界群に分かれると報告された (DQ 30-60 の例がいなかった)<sup>1)</sup>が、その後の研究では広範囲に連続的な分布をすることが報告されている<sup>2)</sup>。

知的障害の程度や割合に関しては、初期の研究では、正常範囲に入るものは無く、境界域が 6-7%、遅れがあるものが 93-94%と報告された<sup>3,4)</sup>。そのため正常知能を持つ JSRD 症例は例外的であるという文脈で症例報告がされていたが、Bulgheroni らは 49 名に心理検査を実施し、全 IQ は 15-129 (平均 58、SD 26) の範囲にあり、正常域～境界域 (28%)、知的障害域 (72%) と報告し、JS の知能指数が非常に広範囲に分布し、知能正常～境界範囲に含まれる症例も以前の報告より多いことを示した<sup>2,5,6)</sup>。彼らは運動機能 (微細、粗大) 障害、眼球運動障害、言語障害のため正確な評価が難しいことが多いと述べている<sup>2)</sup>。

#### 2) 認知能力の特徴

Bulgheroni らは、有意ではないが、視覚障害のない症例においては非言語的認知能力のほうが言語的認知能力よりも障害されにくいとしている。計算 (暗算) と理解 (日常的な問題解決、社会的ルール) の項目が弱点であることが言語性能力の点を下げる傾向があった。Tavano らは、cerebellar malformation (小脳奇形、以下 CM) と JSRD の認知機能を比較し、JSRD では言語や言語短期記憶の分野の点数が低く、CM では実行機能や情緒の発達が障害されている傾向にあると報告している<sup>7)</sup>。

#### 3) 発語

Hodgkins らは、5 歳以上の 15 名中 11 名は発語があり (73%)、6 名はイギリスの通常学級へ通っていると報告した<sup>8)</sup>。しかし、その 6 名も家族は理解できるが他人には理解できないといった程度の発音の問題がある。Bulgheroni らは、54 名中 45 名は発語あり (83%)。初語は 10 か月から 10 歳 (中央値 24 か月)、25 名は二語文を 15 か月から 7 歳 (中央値 36 か月) で、構音障害が 45 名中 40 名と報告している<sup>2)</sup>。

Braddock らは 21 名の平均 10 歳の JSRD について、年齢相当で 100 (SD15) に標準化

された検査で、平均の言語理解能力 65.6 は運動発達 40.2 に比して高く、コミュニケーションではジェスチャーを使用する頻度が多いこと、ジェスチャーの多い群では理解度には差がなかったが口腔機能障害が強く発語能力が低かったこと、発話あたりの単語数が平均 2 以下で単語でのコミュニケーションが多いこと、などを報告している<sup>9)</sup>。

#### 4) 年齢による影響

JSRD の患者は、実年齢と発達年齢が相関しており、ゆっくりであるが成人まで新しいスキルを学び続けると、Bulgheroni らは報告している。一方、発達障害と知的障害は一貫性がなく、例えば、正常知能と診断された 15 名中 12 名には全般的発達遅滞の既往があったこと、定型発達と診断されていた 8 名中 5 名が後に知的障害と診断されていたことが記されており、JSRD 患者における知的水準の正確に評価するための新たな方法が望まれている<sup>2)</sup>。

Zeigler は 5 歳までは重度の運動障害と学習障害が明らかであったが、電子コミュニケーション機器を導入し通常級に転校するなど予想外で例外的な可能性が明らかになった例を報告し、運動障害が重度であってもコミュニケーションを促し運動障害をバイパスする方法で療育を行うことに励むべきであるとコメントしている<sup>5)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Steinlin M, et al. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1997;**28**(4):204-11.
- 2) Bulgheroni S, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral features in Joubert syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;**170**(12):3115-24.
- 3) Gitten J, et al. Neurobehavioral development in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1998;**13**(8):391-7.
- 4) Fennell EB, et al. Cognition, behavior, and development in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;**14**(9):592-6.
- 5) Ziegler AL, et al. Hidden intelligence of a multiply handicapped child with Joubert syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1990;**32**(3):261-6.
- 6) Poretti A, et al. Normal cognitive functions in joubert syndrome. *Neuropediatrics* 2009;**40**(6):287-90.
- 7) Tavano A, et al. Evidence for a link among cognition, language and emotion in cerebellar malformations. *Cortex* 2010;**46**(7):907-18.
- 8) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2004;**46**(10):694-9.
- 9) Braddock BA, et al. Oromotor and communication findings in joubert syndrome: further evidence of multisystem apraxia. *J Child Neurol*

2006;21(2):160-3.



### CQ5-4-3 行動障害の合併、特徴はあるのか

#### 【サマリー】

攻撃性が高い、感情が不安定などの情動的な問題や、多動、不注意、引きこもり、反抗的行動などの問題行動が知られている。

#### 【解説】

Fennel らは、JSRD の両親が報告する行動上の問題として、要求が多く頑固、多動、啼泣が多い、依存性が高い、攻撃性が高い、を挙げている<sup>1)</sup>。Hodgkins らは 15 名中 8 名に重度のかんしゃくがあると報告し、理解と言語能力の乖離のためではないかとしている<sup>2)</sup>。Ozonoff らは 11 名中 9 名に（自閉症と診断されなかった 7 名中 6 名で）常同運動があると報告している<sup>3)</sup>。Poretti らは、水平の顔ふりが乳幼児期にみられることが多いと報告している<sup>4)</sup>。水平の顔ふりは、3Hz 程度までの比較的早く、5～10° 程度のわずかな角度であり、数分から 1 時間程度続くものまで幅がある。水平の顔ふりを認める鑑別疾患として、spasmus nutans（うなづきすばずむ）、rhombencephalosynapsis、Bobbie-headdoll' syndrome、先天性眼振、Shuddering attacks（身震い発作）、STXBP1 encephalopathy が挙げられる。

Bulgheroni らは、54 名中 31 名で、感情の不安定、引きこもり、不注意、イライラ、反抗的行動、などがみられたが、DSM（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、精神障害の診断と統計マニュアル）での精神科的診断が可能であったものは 4 名にとどまった（2 名が反抗挑戦性障害、2 名が双極性障害）と報告し、JSRD 児が問題行動を持つ割合は、定型発達児よりもかなり高いが、知的障害グループや学習障害グループと比べると高くないと考察している<sup>5)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Fennel EB, et al. Cognition, behavior, and development in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;**14**(9):592-6.
- 2) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2004;**46**(10):694-9.
- 3) Ozonoff S, et al. Autism and autistic behavior in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;**14**(10):636-41.
- 4) Poretti A, et al. Horizontal head titubation in infants with Joubert syndrome: a new finding. *Dev Med Child Neurol* 2014;**56**(10):1016-20.
- 5) Bulgheroni S, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral features in Joubert syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;**170**(12):3115-24.

#### CQ5-4-4 自閉スペクトラム症との合併は多いのか

##### 【サマリー】

現在までに、JSRD において、発語の障害や知的障害を考慮しても自閉スペクトラム症が多いと結論づけた研究報告はない。

##### 【解説】

Ozonoff らは、JSRD 患者 11 名中 3 名 (27%) が DSM-IV の自閉性障害、1 名が特定不能の広汎性発達障害と診断できると報告し、一般集団よりは高い割合であるが知的障害のある群と比較すると同程度であるので、JSRD で知的障害を考慮しても自閉スペクトラム症が多いかどうかは不明であると結論している<sup>1)</sup>。Takahashi らの研究では、家族の症状チェックリストを検討し、32 名の JSRD 患者で自閉スペクトラム症のカットオフを超えたものはおらず、自閉傾向を示すものも 4 名と一般人口と有意差がないことを報告している<sup>2)</sup>。また JSRD の家族に対する構造化面接を実施し、JSRD の家族では自閉スペクトラム症患者の家族よりも、自閉スペクトラム症、アルコール依存症、認知障害、言語障害、の割合が低かったことや、JSRD の兄弟発症率は 32%、自閉スペクトラム症は 4%と大きく異なることから自閉スペクトラム症と JSRD は遺伝的にまったく別の疾患であると結論している。

Bulgheroni らは、自閉スペクトラム症の診断基準を満たすものは 7.4%、自閉傾向のある方も含めても 11%であったと報告し、経験上 JSRD 患者では発語の障害があるがコミュニケーション能力は維持されていることが多いことなどより、JSRD 患者は古典的な自閉スペクトラム症の症状を示さないと結論してよいのではないかとしている<sup>3)</sup>。

##### 【参考文献】

- 1) Ozonoff S, et al. Autism and autistic behavior in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;**14**(10):636-41.
- 2) Takahashi TN, et al. Joubert syndrome is not a cause of classical autism. *Am J Med Genet A* 2005;**132A**(4):347-51.
- 3) Bulgheroni S, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral features in Joubert syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;**170**(12):3115-24.

#### CQ5-4-5 嚥下障害、口腔機能障害の合併はどの程度か

##### 【サマリー】

JSRD における嚥下障害の合併率を明らかにした報告はない。口腔機能障害については JSRD の半数以上で舌の運動が難しく、食事形態に工夫を要する場合もあるとの報告がある。

##### 【解説】

嚥下障害の合併率に関する研究報告は無いが、乳児期に低緊張や呼吸の問題により哺乳障害を呈する場合があります特別なケアを必要とする場合があるといったコメント<sup>1)</sup>や、死亡した5名中1名は誤嚥性肺炎との報告もあり<sup>2)</sup>、嚥下状態について注意が必要であろう。

口腔機能障害に関しては、Braddock らは半数以上で舌を左右や上方に動かすことが不可能な程度の比較的重度の口腔運動機能障害を合併し、全例で経口摂取可能であったが形態の工夫などを要する方も14%いたと報告している<sup>3)</sup>。

##### 【参考文献】

- 1) Brancati F, et al. Joubert Syndrome and related disorders. Orphanet J Rare Dis 2010;**5**:20.
- 2) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. Dev Med Child Neurol 2004;**46**(10):694-9.
- 3) Braddock BA, et al. Oromotor and communication findings in joubert syndrome: further evidence of multisystem apraxia. J Child Neurol 2006;**21**(2):160-3.

## CQ5-4-6 麻酔の際に注意すべきことはあるか

### 【サマリー】

JSRD は麻酔薬など呼吸抑制作用のある薬剤により無呼吸を生じた報告があり、薬剤選択や前投薬に注意を要する。

### 【解説】

JSRD の麻酔に関するエビデンスの高い研究は行われていない。

JSRD では呼吸中枢に障害があり、普段は呼吸異常がない場合にも、呼吸抑制作用のある薬剤に敏感であることを示唆する症例報告がいくつかある。オピオイドを使用後の遷延する無呼吸の報告<sup>1,2)</sup>以降、オピオイドを避けることで大きな合併症なく麻酔が可能であったという内容の報告が複数ある<sup>3-7)</sup>。

Sriganesh らは、JSRD 患者 10 名の MRI 撮影時の麻酔に関する報告をしている<sup>8)</sup>。合併症としては低用量プロポフォールを使用した 2 名中 1 名に人工呼吸を要する無呼吸があった。5 名に  $\alpha 2$  アゴニスト (クロニジン、dexmedetomidine) をベースにした麻酔を実施し問題なかった。5 名にミダゾラム (0.5-2mg、およそ 0.1mg/kg) を主に導入時に使用し問題なかった。彼らは呼吸への影響の少ない  $\alpha 2$  アゴニストの使用を推奨している。

### 【参考文献】

- 1) Habre W, et al. Anaesthetic management of children with Joubert syndrome. *Paediatr Anaesth* 1997;**7**(3):251-3.
- 2) Matthews NC, et al. Anaesthesia in an infant with Joubert's syndrome. *Anaesthesia* 1989 Nov;**44**(11):920-1.
- 3) Vodopich DJ, et al. Anesthetic management in Joubert syndrome. *Paediatr Anaesth* 2004;**14**(10):871-3.
- 4) Platis CM, et al. Postoperative respiratory complications in Joubert syndrome. *Paediatr Anaesth* 2006;**16**(7):799-800.
- 5) Galante D, et al. Regional caudal blockade in a pediatric patient affected by the Joubert syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;**53**(5):693-4.
- 6) Matsuura K, et al. General anesthesia for a girl with Joubert syndrome. *Masui* 2010;**59**(3):383-5.
- 7) Bunttenbroich S, et al. Total intravenous anesthesia in a patient with Joubert-Boltshauser syndrome. *Paediatr Anaesth* 2013;**23**(2):204-5.

- 8) Sriganesh K, et al. Anesthetic management of patients with Joubert syndrome: a retrospective analysis of a single-institutional case series. Paediatr Anaesth 2014;**24(11)**:1180-4.

## 5) 身体的特徴

高木 真理子／岩崎 裕治

### Q5-5-1 JSRD に特徴的な顔貌はあるのか

#### 【サマリー】

JSRD に特徴的な顔貌（高い弓状眉、広い鼻梁、高い鼻尖、内眼角贅皮、眼瞼下垂、舌突出、三角の開いた口、低位で厚い耳介、大頭、前額突出など）はいくつかの研究で報告されており JSRD の診断を示唆する。

#### 【解説】

JSRD の顔貌として、1997 年に Steilin は、高い弓状の眉、広い鼻梁、軽度の内眼角贅皮、上向きの鼻孔、舌を出した三角の開いた口、低位で厚い耳介が特徴的としている<sup>1)</sup>。Maria らは 1999 年に報告した改訂診断基準の中で、同様の顔貌を JSRD に付随する異常としてあげている<sup>2)</sup>。その他に、大きな頭、突出した額なども特徴とし、それらは年齢とともに目立たなくなっていくとしている。

Braddock らは 2007 年に 34 名の JSRD と診断された患者の顔に関する形態異常の計測を行った<sup>3)</sup>。その結果、Maria らの診断基準などと一致して高頻度にみられたのが、内眼角贅皮(41%)、突出した鼻(38%)、そして突き出た舌と開口は 35%に、眉の異常も 41%に認めた。Maria らの改訂診断基準に記載のあった耳介低位は 18%、上を向いた鼻孔は 9%であり、頻度は少なかったと報告している。また前額突出(53%)、左右に狭い前額(38%)、高い鼻尖(56%)、眼瞼下垂(41%)、内側眉(32%)、厚い耳介(35%)、突出した歯槽堤(47%)、細長い顔と下顎突出(38%)、舌中央の溝(12%)、顔面中央部の低形成と顔面非対称(24%)がみられたと報告している。実際の計測値では年齢での変化があり、Maria らと同様その幼少期の特徴が薄れることがあると述べている。

#### 【参考文献】

- 1) Steinlin M, et al. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1997;**28**(4):204-11.
- 2) Maria BL, et al. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;**14**(9):583-90. discussion 590-1.
- 3) Braddock SR, et al. The face of Joubert syndrome: a study of dysmorphology and anthropometry. *Am J Med Genet A* 2007;**143A**(24):3235-42.

【サマリー】

顔貌以外の形態異常としては、多指（趾）症、口腔周囲の異常（口蓋裂や舌結節など）、脳瘤などが報告されている。顔貌の特徴に加えて、多指（趾）症、口腔周囲の異常の存在は口-顔-指 症候群（OFD）を示唆する。

【解説】

1992年 Saraivaらは文献レビューからの72名と新たな29名のデータより、3つの中核症状①小脳虫部低形成、②発達遅滞、③筋緊張低下に、④呼吸・眼球運動のどちらかの異常を示すものとする診断基準を示し、それに基づいて94名のジュベール症候群（以下JS）を同定し、94名のJSのうち16%に多指（趾）症がみられたと報告している<sup>4)</sup>。我々の調査でも多指（趾）は15%にみられた。また2004年にはGleesonらが、口腔異常（口蓋裂や舌結節など）、顔面小奇形（口唇裂、小下顎、両眼乖離など）、指奇形（多指症、合指症など）を呈する口-顔-指 症候群 VI型でもMTSを呈することがよくみられ、Joubert症候群関連疾患（以下JSRD）に含まれると報告した<sup>5)</sup>。2007年Braddockらも、形態学的な研究を行い、多指（趾）が12%にみられ、指の先細りが38%にみられたと報告している<sup>3)</sup>。同じくParisiらも2007年に後頭部の脳瘤、多小脳回、多指（趾）、網膜変性、嚢胞腎、ネフロン癆、肝線維症の症状はJSのサブタイプを表すものと報告している<sup>6)</sup>。一方、Porettiらは2012年、16名の患者を分析し、①MTS+少なくとも1つの口腔の所見+多指（趾）、②MTS+2つ異常の口腔の所見という、口-顔-指 症候群 VI型の診断基準を提唱した。口腔異常としては、舌の過誤腫が最も多く、複数の舌小帯、口唇・口蓋裂、上口唇結節がみられ、多指（趾）は手、足ともにみられたと報告している<sup>7)</sup>。このようにJSRDでは顔貌以外の形態異常として、多指（趾）症、口腔周囲の異常などの合併があることが報告されている。

【参考文献】

- 1) Steinlin M, et al. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1997;**28**(4):204-11.
- 2) Maria BL, et al. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;**14**(9):583-90. discussion 590-1.
- 3) Braddock SR, et al. The face of Joubert syndrome: a study of dysmorphology and anthropometry. *Am J Med Genet A* 2007;**143A**(24):3235-42.

- 4) Saraiva JM, et al. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992;**43(4)**:726-31.
- 5) Gleeson JG, et al. Molar Tooth Sign of the Midbrain-Hindbrain Junction: Occurrence in Multiple Distinct Syndromes. *Am J Med Genet* 2004;**125A**:125-34.
- 6) Parisi MA, et al. Joubert syndrome (and related disorders) (OMIM 213300). *Eur J Hum Genet* 2007;**15(5)**:511-21.
- 7) Poretti A, et al. Delineation and diagnostic criteria of Oral-Facial-Digital Syndrome type VI. *Orphanet J Rare Dis* 2012 Jan 11;**7**:4.



**【サマリー】**

JSRD における多指症の頻度は高くないが、軸後性多指症(小指列多指症)が多い。中央列多指症は JSRD の罹患者の一部に報告があり、そのうちの多くは口-顔-指症候群 VI 型 (oral-facial-digital syndrome type6, OFD6) の所見を有する。

**【背景・目的】**

JSRD における形態学的な異常の一つとして多指症は Gustavason、Egger、Haumont and Pelc、Houdou、Edwards、Kendall らによって報告されている<sup>1-6)</sup>が、その特徴や発生率についての報告は数少ない。

**【解説・エビデンス】**

JSRD における多指症の頻度は高くない。Saraiva らは 94 名の JSRD 患者のうち 15 名 (16%) に多指症を認めたと報告している<sup>7)</sup>。そのうち 3 名は手指のみ、2 名は足趾のみ、10 名は手指足趾両方に多指症を認めた。3 名の手指のみの多指症のうち 3 名とも片側性であり、10 名の手指足趾両方の多指症のうち 1 名が片側性であり、残り 9 名は両側性であった。15 名の多指症患者のうち 11 名は軸後性多指症(小指列多指症)であり 4 名は足趾の軸前性多指症(母指列多指症)であった。また、Pellegrino らは JSRD 患者 50 名のうち 4 名 (8%) に多指症を認めたと報告している<sup>8)</sup>。

OFD は臨床的に 13 のサブタイプがあり、JSRD においては口-顔-指症候群 VI 型 (oral-facial-digital syndrome type6, OFD6) の所見を有することが多く、いくつかのサブタイプが JSRD と重複している。

OFD6 の他に、JSRD における多指症として口-顔-指症候群 VI 型 (OFD4) の報告がある。Veronique Darmency-Stamboul らは OFD4 患者 6 名のうち 4 名の多指症を認めたと報告しており<sup>9)</sup>、Andrea Poretti らは 16 名の OFD4 患者 16 名のうち 15 名に多指症を認め、そのうち 2 名は中央列多指症であったと報告している。

以上より、JSRD に合併する多指症の特徴として以下ようになる。片側あるいは両側に認められ、軸後性多指症が多いが、軸前性多指症も報告がある。また中央列多指症は JSRD の罹患者の一部に報告があり、そのうちの多くは OFD6 の所見を有する。

**【参考文献】**

- 1) Gustavson KH, et al. Syndrome characterized by lingual malformation, polydactyly, tachypnea, and psychomotor retardation (Mohr syndrome). Clin Genet 1971;2:261-66.

- 2) Egger J, et al. Joubert-Boltshauser syndrome with polydactyly in siblings. *J Neurol Neurosurg Psych* 1982;**45**:737-39.
- 3) Haumont D, et al. The Mohr syndrome: Are there two variants? *Clin Genet* 1983;**24**:41-6.
- 4) Houdou S, et al. Joubert syndrome associated with unilateral ptosis and Leber congenital amaurosis. *Pediatr Neurol* 1986;**2**:102-5.
- 5) Edwards BO, et al. Joubert syndrome: Early diagnosis by recognition of the behavioral phenotype and confirmation by cranial sonography. *J Child Neurol* 1988;**3**:247-9.
- 6) Kendall B, et al. Joubert syndrome: A clinico-radiological study. *Neuroradiology* 1990;**31**:502-6.
- 7) Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: A review. *Am J Med Genet* 1992;**43**:726-31.
- 8) Pellegrino JE, et al, Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1997;**72(1)**:59-62.
- 9) Darmency-Stamboul V, et al. Detailed clinical, genetic and neuroimaging characterization of OFD VI syndrome. *Eur J Med Genet* 2013;**56(6)**:301-8.

## 6. 治療

### 1) 眼障害

北見 欣一／野田 英一郎

#### CQ6-1-1 網膜症の治療はいつ頃から開始されるべきか

##### 【サマリー】

JSRD の網膜症に対する治療開始時期についてのエビデンスのある報告はない。

##### 【解説】

治療の開始時期についての検討はなされていない。

小児眼科医による診察と、年齢に応じた尺度や検査による発達評価を行い、視覚誘発電位 (visual evoked potentials、VEP) や網膜電図 (electroretinogram、ERG)、眼運動試験などの特殊な検査を考慮しながら、コロボーマと網膜の変化の評価を行う。

#### CQ6-1-2 網膜症の治療で何が推奨されるのか

##### 【サマリー】

JSRD の網膜症に対する有効な治療法はない。

##### 【解説】

JSRD の網膜症に対する効果的な治療法はない。

正しく診断し、適切なフォローアップを行い、網膜血管の異常やコロボーマに合併した網膜剥離に対して網膜光凝固、網膜冷凍凝固、網膜硝子体手術などの治療を考慮する。

#### CQ6-1-3 眼球運動失行の治療で何が推奨されるのか

##### 【サマリー】

眼球運動失行に対する効果的な治療法はない。

##### 【解説】

JSRD で認める眼球運動失行に対する効果的な治療法は知られていない。眼球運動失行は脳幹病変の程度に依存している可能性がある<sup>1,2,3)</sup>。眼瞼下垂や斜視に対しては手術での治療が推奨される。弱視に対しては適切な眼鏡での屈折矯正、社会的な支援が推奨

される。

【参考文献】

- 1) Steinlin M, et al. Follow-up in Children with Joubert syndrome. Neuropediatrics 1997;**28**:204-11.
- 2) 浜口弘、他. Joubert 症候群のポリグラフによる検討. 臨床脳波 1999;**41**(1):61-7.
- 3) 角南貴司子、他. Joubert 症候群の一例 —眼球運動障害についての検討— Equilibrium Res 2011;**70**(1):23-39.

## 2) 腎機能障害・腎不全

神田 祥一郎

### CQ6-2-1 JSRD の腎不全に対し運動制限は必要か

#### 【サマリー】

運動制限は小児 CKD 患者の腎機能障害の進行を抑制するか明らかではないため運動制限は原則として行わない。(推奨度 B)

### CQ6-2-2 JSRD の腎不全に対し食事制限は必要か

#### 【サマリー】

小児は成長過程にあること、たんぱく質制限が腎機能進行抑制効果を認めないことより、原則として制限を行わない。JSRD に伴う腎不全の場合、一部の進行例を除き、尿濃縮力低下から低張多尿となっており、水制限や塩分制限は脱水を助長し有害となり得るため行わない。(推奨度 B)

### CQ6-2-3 JSRD の腎不全に対する内科的治療では何が推奨されるのか

#### 【サマリー】

JSRD の腎合併症であるネフロン癆に対する特別に有効な治療法は存在しない。治療の目的は末期腎不全とそれに伴う合併症の発症・進展を抑制することである。高血圧を伴う場合は降圧療法、高血圧・蛋白尿を認める場合は RA 阻害薬投与が検討される。その他、CKD-MBD、貧血、成長障害に対する管理を行う。(推奨度 B)

### CQ6-2-4 JSRD の末期腎不全に対して行われる腎代替療法は何が適切か

#### 【サマリー】

近年、JSRD の末期腎不全に対して腎代替療法（血液透析、腹膜透析、腎移植）が行われる症例報告が増えている。その中でどの方法を選択するかどうかは患者の生活スタイルと合わせて考える。CKD ステージ 3 以上になったら、小児腎臓専門医にコンサルトし、患者・家族と共に将来の腎代替療法を含め生涯のイメージを共有する。(推奨度 B)

#### 【背景・目的】

JSRD の腎合併症であるネフロン癆に対する特別に有効な治療法は存在しないが、生

命予後を規定する1つの合併症がCKDである。治療の目的は末期腎不全とその合併症の発症・進展を抑制することである。

精神運動発達遅滞を伴う患者に対する腎代替療法の施行は、意思疎通の問題、治療への理解、管理の煩雑さ、介護者の協力などの問題があり簡単ではないが、近年は様々な工夫により腎代替療法が無事に導入されたという症例報告が散見されるようになってきている精神運動発達遅滞を伴う患者に対する腎代替療法の施行は、意思疎通の問題、治療への理解、管理の煩雑さ、介護者の協力などの問題があり簡単ではないが、近年は様々な工夫により腎代替療法が無事に導入されたという症例報告が散見されるようになってきている<sup>1)</sup>。

ここではJSRDの腎合併症に対する治療について腎代替療法を含め検討を行った。

### 【解説・エビデンス】

JSRDに合併する腎障害の治療についてのエビデンスのある報告は存在せずCase reportやcase seriesが散在するのみである。近年は管理方法の向上により移植や透析などの腎代替療法が行われるようになったという報告がある。

慢性腎不全の治療については日本腎臓学会作成の『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013』および『CKD診療ガイド2012』を合わせて参考にされたい。

#### ① 運動制限

JSRDの腎合併症やネフロン瘠によってCKDを呈した際に、運動がCKDの増悪に寄与しているかどうかを検討した論文は存在しないため、その影響は明らかではない。『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013』では運動制限は精神的ストレスを含め患児のQOLを低下させたりするため、過度の運動制限は重大な副作用をもたらす可能性があり、運動制限を行うことを推奨していない。

ただし激しい部活動による長期的な腎への影響は明らかではなく個々の病勢を見ながら決めていく必要がある。また高度の浮腫やコントロールされていない高血圧、溢水による心不全を呈している場合など病勢が不安定な場合は運動制限することが望まれる。

#### ② 食事制限

成人CKDではたんぱく質制限による腎機能保持効果が証明されているが、小児CKDではそのようなエビデンスは存在しない。むしろたんぱく質制限が小児CKDの進行を抑制する効果がないことを証明するランダム化比較試験(randomized controlled trial、RCT)が複数存在している。したがって小児CKDでは成長という問題も念頭に置き、たんぱく質制限を原則として行わない。ただし高カリウム血症や高リン血症を来す場合は摂取量を検討する必要がある。

水分や塩分制限はネフロン癆による CKD の場合多尿や塩類喪失傾向を示すため有害となりうるので注意が必要である。病勢が進行し溢水傾向を示す場合や、高血圧を呈する場合は、体液量の評価を行ったうえでなら水分・塩分制限を行うことも検討される。

### ③ 内科的治療

ネフロン癆に対する根本的な治療法は存在せず、治療の目的は CKD の進展を抑制することと CKD の合併症をコントロールすることである。

高血圧は CKD および CVD（心血管疾患）の進行に関わっており、積極的に降圧療法を行うことを推奨する。『エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013』では降圧薬としては RA 系阻害薬（ACE 阻害薬、ARB）が第一選択として推奨されている。RA 系阻害薬単剤ではコントロールできない場合はカルシウム拮抗薬の併用を検討する。また RA 系阻害薬は降圧効果だけでなく CKD の進行抑制効果を有することが成人 CKD では明らかとなっている。小児 CKD に対する進行抑制効果については明らかではないが、成人 CKD に準じて使用することを推奨する。ただし ACE 阻害薬と ARB を併用することは CKD の進展抑制効果を示しているかどうか明らかではなく推奨しない。RA 系阻害薬は多くが腎排泄であること、腎機能が一時的に低下すること、高カリウム血症が起こることがあること、脱水時に急激な循環不全を来す場合があること、妊娠中の女性患者への投与は胎児病を引き起こすため禁忌であること、など様々な注意点がある。小児高血圧の基準値は『高血圧治療ガイドライン 2014』を参考にされたい。

### ④ 腎代替療法

JSRD の患者に対する腎代替療法についてのエビデンスのある報告は存在せず、case report が散見するのみである。

精神運動発達遅滞を伴う患者に対する腎代替療法の施行は簡単ではないが、近年は様々な工夫により腎代替療法が無事に導入されるようになってきている。腎代替療法には血液透析、腹膜透析、腎移植（生体、献腎）がある。近年は透析期間を経ずに腎移植を行う先行的腎移植（Preemptive kidney transplantation、PEKT）という方法も行われるようになってきている。どの方法が優れているかということはなく、それぞれに利点と欠点とが存在している。そこで患者のライフスタイルや人生観に合わせた方法を選択する必要がある。そこで CKD ステージ 3 を超えると、小児腎臓専門医にコンサルトし、患者家族、CKD の診療チームで人生の将来像について話し合いを重ね共有していくことが必要である。

#### 【参考文献】

- 1) 池田正博、他．精神発達遅滞患者における生体腎移植、今日の移植、2010;23(2):234-38

【二次資料】

- a) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013.  
<https://www.jsn.or.jp/guideline/ckdevidence2013.php>
- b) 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2012.  
<https://www.jsn.or.jp/guideline/ckd2012.php>
- c) 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン 2014.  
[http://www.jpnhsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1\\_1.pdf](http://www.jpnhsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf)



### 3) 肝障害

岡 明

#### CQ6-3 肝合併症に対する治療法は何か

##### 【サマリー】

現時点では、ジュベール症候群に合併することがある先天性肝線維症に対する原因治療法はなく、対症療法を行う。(推奨度 A)

##### 【解説・エビデンス】

現時点では、先天性肝線維症での肝組織の線維化に対する治療法はない<sup>1)</sup>。

対症療法として、食道静脈瘤による出血を認めた場合には内視鏡的治療を行う。出血の既往がある場合には、内視鏡による予防的な治療の適応があり、内科的治療にて出血の治療が難しい場合には門脈体循環シャントと検討する。腹痛、発熱等の場合には、胆道感染症、胆石症、敗血症の可能性を考えて、検査を行い抗生剤による治療を行う。根治治療として肝移植によって治癒が可能であるが、併存する腎機能障害によるリスクがあり慎重に適応を検討する。

##### 【参考文献】

- 1) Wehrman A, et al. Diagnosis and Management of Hepatobiliary Complications in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Front Pediatr* 2017;**5**:124.

#### 4) 中枢神経系の障害

北見 欣一

##### CQ6-4-1 脳瘤や髄膜瘤の早期手術は予後の改善に有用か

###### 【サマリー】

脳瘤や髄膜瘤の状態から破裂するリスクがある場合には、早期手術により髄液漏による髄膜炎を予防できる。破裂のリスクがなくとも水頭症のリスクはあるためフォローが必要である。(推奨度 A)

###### 【解説・エビデンス】

神経管の閉鎖不全によって頭蓋骨に欠損が生じたものを二分頭蓋といい、この頭蓋欠損部から頭蓋内容の一部が頭蓋外へ脱出し嚢胞を形成したものを脳瘤と呼ぶ。脱出した内容物に脳組織が含まれているものを髄膜脳瘤 (meningoencephalocle)、脱出した内容物に脳組織が含まれず髄膜や髄液のみであれば髄膜瘤 (cranial meningocele) と分類される<sup>a)</sup>。

JSRD 患者の一部に脳瘤や髄膜瘤を伴うことがある。脳瘤、髄膜瘤は閉鎖手術を必要とする場合があり、脳神経外科への紹介は、早期に行うことが望ましい。特に、脳瘤や髄膜瘤の状態から破裂するリスクがある場合には、早期手術により髄液漏による髄膜炎を予防できるため、緊急で脳神経外科へ紹介する必要がある。多くは出生時に認識されている。

また、急速な頭囲の拡大や大泉門の腫脹を伴う水頭症の患者は早急に行う必要がある。水頭症を伴わない後頭蓋窩の嚢胞と液貯留は、介入を必要とすることは稀である。水頭症のない脳瘤の患者は、神経学的に正常もしくは軽度の神経学的な問題を有する程度であるが、水頭症を有する患者では、神経学的な問題はより重篤となることがある。水頭症を合併すれば髄液シャントを施行するため、脳神経外科へ紹介するべきである。

手術の適否およびタイミングは脳神経外科の判断となるが、水頭症の早期診断および早期手術は予後の改善に有用である。

神経学的合併症を生じる原因として、水頭症と脳形成異常がある。脳瘤内に大脳実質が含まれている場合、精神発達遅滞が生じる可能性がある<sup>1)</sup>。脳瘤の部位は神経学的合併症との関係性は示されていない<sup>2)</sup>。

JSRD で水頭症をきたすメカニズムは明らかではない。Ruxandra らは、MTS を認める患者のうち *CC2D2A* 変異のある患者は無い患者と比較して側脳室拡大の頻度が高く、水頭症の発症の頻度も高いと報告している<sup>3)</sup>。また、Michael らは *OFDI* 変異の水頭症との関連を報告した<sup>4)</sup>。JSRD における水頭症の発症リスクは遺伝子異常と関連している可能性が示唆される。

JSRD では後頭部脳瘤 10%程度に認められ<sup>5)</sup>、水頭症はまれとされている<sup>5,6)</sup>。一般に、脳瘤を認める患者の 50~60%に水頭症を合併する<sup>1,7,8)</sup>。脳瘤を認める患者において、どの時期にどのようなメカニズムで水頭症を生じるのかは十分には明らかになっていない。以上から、JSRD で脳瘤を認めた場合には水頭症の合併頻度が増加する可能性があり、慎重なフォローが必要と考える。

#### 【参考文献】

- 1) Martínez-Lage JF, et al. The child with a cephalocele: etiology, neuroimaging, and outcome. Childs Nerv Syst 1996;Sep;**12(9)**:540-50.
- 2) Lo BWY, Kulkarni AV, et al. Clinical predictors of developmental outcome in patients with cephaloceles. Clinical article. J Neurosurg Pediatr 2008;**2**:254-7.
- 3) Bachmann-Gagescu R, et al. Genotype-phenotype correlation in CC2D2A-related Joubert syndrome reveals an association with ventriculomegaly and seizures. J Med Genet 2012;**49**:126-37.
- 4) Michael F, et al. Expanding molecular basis and phenotypic spectrum of X-linked Joubert syndrome associated with OFD 1 mutations. Eur J Hum Genet 2012;**20**:806-9.
- 5) Poretti A, et al. Joubert syndrome and related disorders: spectrum of neuroimaging findings in 75 patients. AJNR Am J Neuroradiol 2011;**32**:1459-63.
- 6) Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2009;**15**:326-40.
- 7) Alexiou GA, et al. Diagnosis and management of cephaloceles. J Craniofac Surg 2010;**21**:1581-2.
- 8) Bui CJ, et al. Institutional experience with cranial vault encephaloceles. J Neurosurg 2007;**107**:22-5.

#### 【二次資料】

- a) 小児慢性特定疾病情報センターHP. 髄膜脳瘤  
[https://www.shouman.jp/details/11\\_1\\_1.html](https://www.shouman.jp/details/11_1_1.html)

## CQ6-4-2 JSRD におけるてんかんに有効な治療はあるのか

### 【サマリー】

JSRD 患者に特徴的なてんかんは知られておらず、特に有効とされる治療薬はない。

### 【解説・エビデンス】

JSRD 患者におけるエビデンスのある報告は認めず、複数の症例検討の報告 (case series) を認めるのみである。JSRD 患者にてんかんの合併は多くないが、一部の罹患者に認めている<sup>1,2)</sup>。しかしながら、正確な頻度は不明である<sup>3)</sup>。

JSRD 患者における特徴的なてんかんは知られておらず、難治性てんかんの報告も認めていない。てんかんに対する有効かつ特異的な治療法に関する報告はないが、てんかんは、経験のある医師のもとで評価され、標準的な抗てんかん薬で治療されるべきである。てんかん診療に関する診療指針としては『てんかん治療ガイドライン 2018』を参照されたい<sup>a)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) López Ruiz P et al. Uncrossed epileptic seizures in Joubert syndrome. BMJ Case Rep. 2015. doi:10.1136/bcr-2014-207719.
- 2) Bachmann-Gagescu R, et al. Genotype-phenotype correlation in CC2D2A-related Joubert syndrome reveals an association with ventriculomegaly and seizures. J Med Genet 2012;**49**(2):126-37.
- 3) Saraiva JM, et al. Joubert syndrome: a review. Am J Med Genet 1992;**43**(4):726-31.

### 【二次資料】

- a) 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会. てんかん治療ガイドライン 2018. 東京：医学書院, 2018.

### CQ6-4-3 行動障害についてどのような治療法があるか

#### 【サマリー】

学校や療育施設、家庭などの環境整備を行い、リハビリテーションも含めた治療を検討していくことが重要である。(推奨度 A)

#### 【解説・エビデンス】

JSRD における問題行動に対する有効な薬剤は知られていない。それぞれの行動障害に対して、学校や療育施設、家庭などの環境整備を行い、リハビリテーションも含めた治療を検討していく必要がある。

JSRD の患者における行動障害として、言語失行、自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder, ASD)、問題行動などがあげられる。まず、JSRD 患者の認知能力は多様であり、重度の精神遅滞から正常範囲に及んでいる。全検査知能指数 (Full IQ) は 15 から 129 まで幅があり、平均は 58 で、標準偏差は 26 との報告がある。言語失行はよく見られる所見であり、言葉の理解と言語能力の間に認められる相違の原因となる<sup>1,2)</sup>。自閉スペクトラム症は、JSRD 患者の一部に認める報告があった<sup>3,4)</sup>が、昨今では古典的な自閉スペクトラム症とは異なるとする報告もある<sup>5)</sup>。衝動性やかんしゃくといった問題行動は、一部の患者に認められる<sup>6)</sup>。

JSRD の行動障害に対する有効かつ特異的な治療法はないが、それぞれの行動障害に対して学校や療育施設、家庭などの環境整備を行い、リハビリテーションや療育を行うことが望ましい。

#### 【参考文献】

- 1) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. Dev Med Child Neurol 2004;**46**:694-9.
- 2) Braddock BA, et al. Oromotor and communication findings in joubert syndrome: further evidence of multisystem apraxia. J Child Neurol 2006;**21**:160-3.
- 3) Holroyd S, et al. Autistic features in Joubert syndrome: a genetic disorder with agenesis of the cerebellar vermis. Biol Psychiatry 1991;**29**:287-94.
- 4) Ozonoff S, et al. Autism and autistic behavior in Joubert syndrome. J Child Neurol 1999;**14**:636-41.
- 5) Takahashi TN, et al. Joubert syndrome is not a cause of classical autism. Am J Med Genet A 2005;**132A**:347-51.

- 6) Farmer JE, et al. Parenting stress and its relationship to the behavior of children with Joubert syndrome. *J Child Neurol* 2006;**21**:163-7.

#### CQ6-4-4 摂食嚥下障害にはどのような治療法があるか

##### 【サマリー】

摂食嚥下障害を認めた場合、誤嚥を生じないよう適切な評価を行い、食事形態や姿勢の調整、口腔・嚥下リハビリテーションを行う必要がある。

##### 【解説】

JSRD の患者において、摂食嚥下障害はしばしば見受ける。最も深刻なのは誤嚥であり、食物や唾液などの分泌物が気道に流入してしまい、肺炎を起こす。誤嚥を防ぎ、栄養を安全に摂取するために以下のような対応が必要となる。

まず、患者の摂食嚥下の能力に合わせて、食事形態や姿勢の調整を検討する。必要があれば原因の評価のために精密検査を考慮する。摂食・嚥下運動を観察するために、造影剤を用い、嚥下する様子を X 線で透視する、ビデオ嚥下造影検査 (videofluoroscopic examination of swallowing, VF) がある。最近では嚥下内視鏡 (videoendoscopy, VE) も標準的な検査となりつつある。精密検査の結果、嚥下機能を高める様々な訓練、食事の姿勢の調整や食べ方、食物形態の変更などを調整する。さらには、歯科医師、歯科衛生士による口腔・嚥下リハビリテーションを始め、言語聴覚士、看護師、管理栄養士など多職種連携の元で有効なリハビリテーションや訓練を行う必要がある<sup>1)2)</sup>。

しかしながら、様々な調整を行っても安全に経口摂取が行えず、誤嚥を防げない場合、経口摂取を経鼻胃管を用いた栄養剤の注入を行うことや、胃瘻からの栄養剤やペースト食を注入することもある。胃瘻の適応は、患者本人及びご家族との検討を踏まえて決定される。一般的な適応として、

- ・必要な栄養を自発的に摂取できない
  - ・正常な消化管機能を有している
  - ・4 週間以上の生命予後が見込まれる成人及び小児
- という条件を満たすものが提示されている<sup>3)</sup>。

JSRD の患者において、胃瘻の適応に関してエビデンスのある知見は得られていない。

##### 【参考文献】

- 1) 藤本篤士. 摂食・嚥下リハビリテーションにおける歯科医師、歯科衛生士の役割. 静脈経腸栄養. 2011;26(6):1379-83.
- 2) 武原格, 他. 日本摂食嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会. 訓練法のまとめ (2014 版) 日摂食嚥下リハ会誌. 2014;18(1):55-89.
- 3) 上野文昭, 他. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会 経皮内視鏡的胃ろう造設術 (PEG) ガイドライン (案) 日本消化器内視鏡学会雑誌 1996;38(2):504-8.

## 5) 呼吸障害

小保内 俊雅

### CQ6-5-1 無呼吸の治療について、治療介入の目安は何か

#### 【サマリー】

徐脈を伴う無呼吸を認めたとき、顕著な低酸素血症を認めたとき、高炭酸ガス血症を伴うとき、頻度が高く、安静な睡眠を維持できないときには治療介入を検討すべきである。(推奨度 A)

### CQ6-5-2 無呼吸の治療はどのようなものがあるか

#### 【サマリー】

呼吸中枢刺激薬などの薬物療法、酸素投与、非侵襲的陽圧換気法 (non-invasive positive pressure ventilation、NiPPV)、気管切開・人工呼吸器装着などの治療の選択肢があるが、症状の程度や症例によって適切な選択をする必要がある。(推奨度 A)

### CQ6-5-3 NiPPV および気管切開導入の適応は

#### 【サマリー】

##### ① NiPPV 導入の適応

NiPPV は、薬物療法や酸素投与ではコントロール不良の場合に行う。

##### ② 気管切開の適応

NiPPV が適応困難な場合もしくはNiPPV ではコントロールが十分でない場合。

### CQ6-5-4 多呼吸は治療の対象となるか

#### 【サマリー】

低炭酸ガス血症を伴い、全身状態に影響が出るアルカローシスなどを呈する場合には治療を考慮する。(推奨度 A)



## CQ6-5-5 麻酔は無呼吸悪化の原因となるか

### 【サマリー】

Opioidを用いた麻酔では、明らかに呼吸に悪影響をおよぼす。Alpha-2 adrenergic agonistを用いた麻酔では、呼吸異常を増悪させることは少ない。非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs、NSAIDs）の投与は、肝機能や腎機能への影響を考慮して行うべきである。（推奨度 A）

### 【背景・目的】

JSRD は出生時より多呼吸と無呼吸を主体とする呼吸調節異常が主徴候の一つである。この呼吸異常には脳幹にある複数の呼吸中枢の異常が関与していると考えられるが、正確な機序は不明である。また、この多呼吸-無呼吸の呼吸調節異常は全ての症例に見られる訳ではなく、報告によって差はあるが40%から75%と幅が広い<sup>1,2,3)</sup>。呼吸調節異常は新生児及び乳幼児期に主として認められ、成長とともに改善するとされている。しかし、成人でもこの異常を呈する症例が存在していることが知られている<sup>4,5)</sup>。

呼吸調節異常は覚醒時の多呼吸が最初に報告された<sup>6,7)</sup>。その後、REM睡眠時に多呼吸が起こることが報告され、さらにnon REM睡眠時にも認められると報告された<sup>8)</sup>。乳幼児を対象にしたポリグラフ検査では、多呼吸は覚醒時に最も頻度が高く、次いでREM睡眠・non REM睡眠の順に頻度が減少すると報告されている<sup>9)</sup>。多呼吸に伴う低炭酸ガス血症に関しては、高度なものから軽微であるものまで多様である<sup>10)</sup>。無呼吸は多呼吸に続発するもので、中枢性無呼吸が主体である。しかしながら、出現率は低いながらも閉塞性無呼吸が認められることもある<sup>11,12)</sup>。無呼吸は自然に回復するものが多いが、時には徐脈やチアノーゼを伴うものもある。突然死の報告も認められており、慎重に管理をする必要がある。

JSRDには様々な形成異常を伴うことがあり、外科手術の適応となることも少なくない。呼吸調節に異常を抱える症例に、安全に麻酔を実施することが求められている。

### 【解説とエビデンス】

#### 1. 無呼吸の治療と介入の目安

乳幼児は生後6か月に至るまで、生理的に中枢性無呼吸は認められている。従って、無呼吸が認められるだけでは治療の適応にはならず、無呼吸を認めた場合は、酸素飽和度モニターなどを用いて詳細な観察をし、介入を判断する必要がある。介入の指標として、チアノーゼもしくは徐脈を伴う無呼吸が認められる場合、また、チアノーゼが認められなくとも極端な酸素飽和度の低下を認める場合は、突然死の危険を伴うため積極的に介入をする必要がある。また、睡眠時無呼吸の頻度が高く、それに伴

う覚醒反射が頻発し安静な睡眠が維持できない場合にも介入をする必要がある。これは持続的な睡眠が維持できないことで、本人の精神発達や成長に悪影響を及ぼすのみならず、介護者の身体的負担が増大するからである。

新生児期の治療は呼吸中枢刺激作用があるキサンチン製剤（アプニション®、アプネカット®、カフェイン®など）を投与する。副作用として、頻脈、腹部膨満、嘔吐、壊死性腸炎、高血糖、けいれんなどが指摘されているが、注意深く観察しながら投与すれば問題がおこることは少ない。カフェインの投与が有効であったとの報告もあり<sup>13)</sup>、簡易にできる介入として推奨される。また、無呼吸発作の頻度が軽減できる最小量の酸素を持続投与する。PO<sub>2</sub>を高値に保つことで低酸素血症を改善し、これを介して交感神経と中枢性化学受容体のPCO<sub>2</sub>に対する感受性亢進を是正することで無呼吸が是正されると考えられている。高濃度酸素を必要としない場合は、在宅移行も比較的容易である。

薬物療法や酸素投与による治療が効果不十分な場合に、非侵襲的陽圧換気法（NiPPV）の適応となる。NiPPVには持続的陽圧換気法（Continuous Positive Airway Pressure、CPAP）と一定の気道陽圧に吸気時に一定の陽圧を設定し、吸気時にのみ設定圧を追加する吸気呼気二層陽圧換気（bilevel PAP）、さらには持続陽圧に自発呼吸に順応して pressure support を加える順応性自動制御換気（Adaptive Servo Ventilation、ASV）モードがある。CPAPは持続的に陽圧を掛けることで、吸気時の陰圧による気道閉塞を防止する。閉塞性無呼吸に適したモードであり、JSRDの様に中枢性無呼吸の管理には効果的でなかったとの報告がある<sup>5)</sup>。bilevel PAPは自発呼吸が消失してもバックアップ換気機能があるため、中枢性無呼吸の症例には効果的であると考えられるが評価は一定していない<sup>14)</sup>。ASVは設定範囲内であるが、自発呼吸に合わせて吸気圧が変動する。このため、多呼吸や無呼吸、さらには周期性呼吸など多様な呼吸を呈するJSRDの様な症例には適していると考えられるが、そもそもASVはチェーンストークス呼吸に対応する設定であるため、有効な治療ではなかったとする報告が見られている<sup>15)</sup>。NiPPVはマスクを装着するだけであり、機械自体もコンパクトで取り扱いが簡易であるから在宅移行に適している。しかし、マスク装着に協力が得られなかったり、上気道に分泌物が貯留しやすい症例などには適応することができない欠点がある。

NiPPVの適応から外れている症例や、NiPPVでは十分にコントロールができない場合は気管切開や気管内挿管を行い、人工呼吸管理をすることがある。人工呼吸管理になった場合は、患者のみならず家族の自由度は極端に制限される。また、患者と患者家族の支援体制の整備など周囲の環境も十分に整えてから実施する必要がある<sup>16)</sup>。

## 2. 多呼吸の治療

多呼吸は無呼吸と異なり直接生命に危機を及ぼす事が無いこと。就寝時より覚醒時

に多いことなどから、治療に関する報告は少ない。多呼吸が遷延すると呼吸性アルカローシスが惹起され、手足の筋に強い硬縮が起こり数分の間手足が屈曲するテタニー症状が出現することがある。さらに、極端な低炭酸ガス血症を呈する症例では、この為脳血液環流が低下することで発生する脳機能障害を予防するために、死腔を増やした呼吸器回路を用いた再呼吸を促す換気法や、ミダゾラムやチアミラールを用いた鎮静などが試みられているが、症例報告にとどまり有効性を検討するまでには至っていない。

### 3. 麻酔管理

JSRD の診断には MRI など鎮静を要する検査が必須である。また、JSRD は多指症や水頭症など外科的治療を要する形成障害の合併も少なくない。しかし、JSRD は重篤な呼吸調節異常を呈する症例が多いため、安全に検査を実施する、また安定した周術期を送るためには、鎮静薬や鎮痛薬を慎重に選択しなくてはならない。特にオピオイド投与で呼吸抑制が遷延することが報告されている<sup>17-19)</sup>。また、オピオイドを投与せずに行った麻酔では、危急的な無呼吸発作や呼吸パタンの変化を認めなかったとの報告もある<sup>18,20)</sup>。オピオイド投与の代わりに、選択性の高い  $\alpha 2$  アドレナリンアンタゴニストである Dexmedetomidine を投与することで、術後の鎮静効果が十分に得られたとの報告もある<sup>20-23)</sup>。また、選択性は劣るが  $\alpha 2$  アドレナリンアンタゴニストである clonidine を用いることで、安全に MRI 検査が実施できたとの報告もある<sup>24,25)</sup>。

鼠径ヘルニアの修復手術を実施する際に、オピオイドを投与せずエピネフリンとビブカインを用いた脊髄麻酔にプロポフォール<sup>®</sup>の静注を併用し自発呼吸下で呼吸の乱れを来さずに実施したとの報告もある。プロポフォールの小児への安全性は確立していないため推奨はできないが、いずれにしてもオピオイド投与は避けなくてはならない。

非ステロイド消炎鎮痛剤 (NSAIDs) はオピオイドの代替として有用ではあるが、肝臓や腎臓の合併症が懸念されるため、慎重投与が求められる。投与前には腹部エコー検査を実施し肝臓および腎臓の形態異常を調べるとともに、血液検査を実施し機能異常の有無を調べてから投与することが推奨される<sup>23)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Maria BL, et al. Molar tooth sign in Joubert syndrome: Clinical, radiologic, and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999;**14**:368-76.
- 2) Kendall B, et al. Joubert syndrome: A clinico-radiological study. *Neuroradiology* 1990;**31**:502-6.
- 3) Pellegrino JE, Lensch MW, Muenke M, Chance PF. Clinical and molecular

- analysis in Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1997;**72**:59-62.
- 4) Biren B. Kamdar MD, et al. Self-Reported Sleep and Breathing Disturbances in Joubert Syndrome *Pediatr Neurol* 2011;**45**:395-3.
  - 5) 渥美 正彦、他. 睡眠呼吸障害が診断の契機となった Joubert 症候群の 25 歳男性例. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 2008;**60(2)**:195-8.
  - 6) Friede R L, et al. Uncommon syndromes of cerebellar vermis aplasia. I: Joubert syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1978;**20(6)**:758-63.
  - 7) Boltshauser E. Joubert syndrome: episodic hyperpnea, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropadiatrie* 1977;**8(1)**:57-66.
  - 8) Boltshauser E. Joubert syndrome: clinical and polygraphic observations in a further case. *Neuropediatrics* 1981;**12(2)**:181-91.
  - 9) Schlüter B, et al. Polygraphic findings in young infants with Joubert's syndrome. *J Sleep Res* 1995 Jun;**4(S1)**:197-202.
  - 10) 鈴木 文晴、他. JSRD の 1 例 CT スキャンによる脳幹病変の検討、並びに文献的考察. *脳と発達* 1983;**15**:67-73.
  - 11) Ali NJ, et al. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4 - 5 year olds. *Arch Dis Child* 1993;**68**:360-6.
  - 12) Gislason T, et al. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old: An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995;**107**:963-6.
  - 13) Vodopich DJ, et al. Anesthetic management in Joubert syndrome. *Paediatr Anaesth* 2004;**14(10)**:871-3.
  - 14) 下川 尚子、他. 中枢神経奇形症例の呼吸障害の治療. *小児の脳神経* 2007;**32**:142.
  - 15) Wolfe L, et al. Joubert Syndrome Associated with Severe Central Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2010;**6**:384-8.
  - 16) Mercado A, et al. Joubert syndrome. Respiratory failure requiring home mechanical ventilation. *Bol Asoc Med P R* 1991;**83(10)**:451-5.
  - 17) Matthews NC. Anesthesia in an infant with Joubert's syndrome. *Anaesthesia* 1989;**44**:920-1.
  - 18) Habre W, et al. Anaesthetic management of children with Joubert syndrome. *Paediatr Anaesth* 1997;**7**:251-3.
  - 19) Platis CM, et al. Postoperative respiratory complications in Joubert syndrome. *Paediatr Anaesth* 2006;**16**:799-800.
  - 20) Vodopich D, et al. Anesthetic management in Joubert syndrome. *Paediatr*

- Anaesth 2004;**14**:871-3.
- 21) Tobias JD. Dexmedetomidine: applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatr Crit Care Med* 2007;**8**:115-31.
  - 22) Chrysostomou C, et al. Dexmedetomidine use in a pediatric cardiac intensive care unit: can we use it in infants after cardiac surgery? *Pediatr Crit Care Med* 2009;**10**:654-60.
  - 23) Bhaskar P, et al. Anesthetic management of an infant with Joubert syndrome for cardiac surgery. *J Clini Anesth* 2013;**25**:488-90.
  - 24) Sriganesh K, et al. Anesthetic management of patients with Joubert syndrome: a retrospective analysis of a single-institutional case series. *Pediatr Anesth* 2014;**24(11)**:1180-4.
  - 25) Sriganesh K, et al. Clonidine as a sole sedative agent for MRI study in a child with Joubert syndrome. *Paediatr Anaesth* 2010;**20(6)**:578-9.

## 6) 形態学的な障害

播摩 光宣

### CQ6-6-1 眼瞼下垂はいつどのような治療をするのか

#### 【サマリー】

- ① 眼瞼下垂症に対しては挙筋短縮や吊り上げ法が標準的な外科治療として行われている。
- ② 眼瞼下垂症の治療時期としては、高度な視野狭窄を伴う場合でなければ 2～3 歳以降に外科治療が行われる。(推奨度 B)

### CQ6-6-2 多指(趾)症はいつどのような治療をするのか

#### 【サマリー】

- ① 多指症の治療としては余剰指の切除を外科的に行うが、切除の方法や切除する指の選択などは個々の症例によって異なる。
- ② 手指の多指症、特に一番多い母指多指症については、社会的、精神的負担の軽減を考慮し、手の機能が発達、確立してくる生後 6～12 か月で初回手術を行ってよい。(推奨度 B)
- ③ 多趾症の手術時期としては 1 歳前後が推奨されるが、整容的側面が強いため、治療が待機的になることもある。(推奨度 B)

#### 【背景・目的】

JSRD において、形態学的な特徴として、顔面では両側頭部の狭窄を伴う長い顔、高いアーチ状の眉、眼瞼下垂、上向きの鼻孔を有する高い鼻梁、三角形の口、下顎の突出、耳介の低位などの典型的な顔貌の特徴がジュベール顔貌として報告されている<sup>1)</sup>。

また四肢における形態学的な異常としては多指症が報告されている<sup>2)</sup>。

これらの JSRD の形態学的異常に対する外科治療としての報告はなく、今回は眼瞼下垂、多指症に注目し、これらの標準的な治療法について述べる。

#### 【解説・エビデンス】

眼瞼下垂とは種々の原因で眼瞼を上げる筋肉が十分収縮せず、眼瞼が瞳孔に覆いかぶさり視野の妨げになっている状態である。先天性眼瞼下垂症はこのうち産まれた時から上眼瞼挙筋の発達障害を認めるものである。

治療に関しては、高度な下垂の場合には積極的に弱視を予防しなければならない<sup>3)</sup>。視野が高度に障害されているような場合でなければ 3 歳以降の手術が行われている<sup>4)</sup>。

手術方法としては挙筋短縮術と、筋膜や腱を用いた吊り上げ法があるが、挙筋能がほとんどない高度な眼瞼下垂症では吊り上げ法が第一選択となる<sup>5)</sup>。

多指症とは指または趾が通常に比べて多い状態をいう<sup>6)</sup>。

治療法としては症例に応じて手術を行う。余剰指が小さく、かつ遺留すべき指と骨または関節の共有が少ない場合は、余剰指の切除を行うのみで可である。しかし橈側・尺側の2本の指がほぼ同じ場合は、双方を半分ずつにし、合わせることにより1本の指を再建することもある(Bilhaut-Cloquette法)<sup>7)</sup>。

このように、どの指を切除すべきか、余剰指の組織をどの程度利用するかは症例に応じて異なっており、個々に判断を行う。

手術時期としては、手指に関して特に多い母指については、初回手術時期が早すぎると解剖学的異常所見を見つけ出すことが困難であり、的確な再建手術を行うのは困難であり、術後変形を来すという報告がある<sup>8,9)</sup>。2~3歳までは母指協調運動機能は獲得されない<sup>9)</sup>ので、3歳まで待機して初回手術を行っても再建した母指機能には影響しないとの報告もある<sup>10)</sup>。

しかし患者と両親の社会的、精神的負担の軽減を考慮すると手の機能が発達、確立してくる生後6~12か月で初回手術を行って良い。

足趾の多趾症に関しては、歩行開始の時期、すなわち1歳前後での初回手術が推奨されているが、治療は機能よりも整容的側面が強い為、手術が待機的に行われることも少なくない<sup>11,12)</sup>。

注意点として以上はあくまで一般的な先天性眼瞼下垂症、多指症について述べたものであり、JSRDに特化した形態学的異常の治療ではない。手術時期に関しては症例を蓄積し、長期経過を検討することにより再評価を行っていく必要がある。また眼瞼下垂症・多指症以外にも形態学的異常を持つことがあり、それらについても個々の治療法が必要になる。

#### 【参考文献】

- 1) Maria BL, et al. A better understanding of Joubert syndrome. J Child Neurol 1999;14(9):553.
- 2) Joubert M, et al. Familial agenesis of the cerebellar vermis: A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. Neurology 1969;19:813-825.
- 3) Oral Y, et al. Congenital ptosis and amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2010;47(2):101-4.
- 4) V Lee, et al. Aetiology and surgical treatment of childhood blepharoptosis. Br J Ophthalmol. 2002;86(11):1282-6.

- 5) Ben Simon GJ, et al. Frontalis suspension for upper eyelid ptosis: evaluation of different surgical designs and suture material. *Am J Ophthalmol* 2005;**140(5)**:877-85.
- 6) Swanson AB. A classification for congenital limb malformations. *J Hand Surg Am* 1976;**1(1)**:8-22.
- 7) Iwasawa M, et al. Longterm results of nail fusion plasty of the duplicated thumb. *J Plast Reconstr Aestht Surg* 2008;**61**:1085-9.
- 8) Tada K, et al. Duplication of the thumb. A retrospective review of two hundred and thirty-seven cases. *J Bone Joint Surg* 1983;**65A**:584-98.
- 9) Kawabata H, et al. Revision of residual deformities after operations for duplication of the thumb. *J Bone Joint Surg* 1990;**72A**:988-98.
- 10) Marks TW, et al. Polydactyly of the thumb: abnormal anatomy and treatment. *J Hand Surg Am* 1978;**3**:107-16.
- 11) Phelps DA, et al. Polydactyly of the foot. *J Pediatr Orthop* 1985;**5**:446-51.
- 12) Watanabe H, et al. Polydactyly of the foot: an analysis of 265 cases and a morphological classification. *J Plast Reconstr Surg* 1992;**89**:856-77.



## 7. リハビリテーション

真野 浩志

### CQ7 リハビリテーションは JSRD の予後の改善に役立つか？

#### 【サマリー】

- ① 理学療法、作業療法、言語療法などのリハビリテーションは、JSRD の精神運動発達や適応行動を改善させる可能性があり、実施を検討することを推奨する。  
(推奨度 A)  
リハビリテーションプログラムを作成する際は、運動発達、精神発達、適応行動、家族背景などの適切な評価を行うことを推奨する。(推奨度 A)
- ② 医師、看護師のほか、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士、臨床心理士、義肢装具士、ソーシャルワーカーなどのリハビリテーション関連職種によるリハビリテーションおよび家族支援のチームアプローチを推奨する。(推奨度 A)
- ③ 視覚認知の改善を目的としたリハビリテーションは有効である可能性があり、実施を検討することを提案する。(推奨度 B)

#### 【背景・目的】

JSRD におけるリハビリテーションの研究・報告は極めて少ない。定期的な発達および神経心理学的検査による評価と、理学療法、作業療法、言語療法による早期介入（療育）の重要性が指摘され<sup>1,2)</sup>、リハビリテーションを計画する際の認知および行動の評価、視覚障害の評価も強調されるが<sup>3)</sup>、リハビリテーションの効果に関する根拠は乏しく、エビデンスレベルはいずれも高くない。

JSRD は現時点で根治的な治療がなく、精神運動発達の遅れに対して療育およびリハビリテーションが期待される役割は大きい。JSRD の児を養育する家族のストレスや負担は、児の適応行動および不適応行動の程度、養育者のストレスコーピングスキルや家族機能に影響されるとされ<sup>4,5)</sup>、児に対する療育およびリハビリテーションはもちろん、養育者である家族に対する介入も重要である。

#### 【解説・エビデンス】

JSRD に対するリハビリテーションの有効性に関するエビデンスを有した報告は、Gagliardi らの一例の症例報告を除いて存在せず、他はいくつかの症例報告が存在するのみである<sup>6)</sup>。

Gagliardi らは、JSRD の 9 歳女兒に対して、視覚的探査、視覚的空間的逐次（継次）スキルの構成に焦点を当てた個別のリハビリテーションプログラムを、1 回 45 分、2 週

に1回、計30回行うことで、TVPS (Test of Visual-Perceptual Skills) にて視知覚の改善を認めたと報告している。

Torres らは、JSRD の16か月男児に対して、社会性、言語、身辺自立、認知、運動の5つを考慮し、心理士と教師が、小児科医、ソーシャルワーカー、リハビリテーション専門家の支援を受けて作成したプログラムを、1回45分、週4回に加え家庭でも行うことで、5つの領域全てで改善が見られたと報告している<sup>7)</sup>。

Dekair らは、当初は弛緩型脳性麻痺および眼球運動異常と診断された JSRD の18か月女児に対して、粗大運動、微細運動、言語、認知、書字の前段階、社会性の改善を目的としたリハビリテーションプログラム（理学療法、作業療法、言語療法、装具）を実施し、4か月後にいずれの領域も改善を認めたと報告しているが、依然として年齢相当より遅れていたと報告している<sup>8)</sup>。

装具や補助具に関しては、重度発達遅滞児に対するバギー<sup>9)</sup>や立位台<sup>10)</sup>小脳性失調歩行に対する短下肢装具<sup>11)</sup>の処方・作製・使用の報告がある。その他、治療が考慮されるものとして、脊柱側弯症が挙げられる。JSRD では中等度から重度の脊柱側弯を合併することがあり、乳児期における低緊張の程度と関係があるとされる<sup>3)</sup>。JSRD に合併する側弯に関して、Hodgkins らは22人の患者の長期フォローで、2人に側弯を認めたと報告している<sup>12)</sup>。

一般に小児疾患においては、運動発達遅滞<sup>13)</sup>や自閉症スペクトラム障害<sup>14)</sup>に対する早期介入は有効とされており、本邦でも精神運動発達遅滞に対する早期診断や早期療育の有用性については以前より示されている<sup>15, 16)</sup>。JSRD でも、早期に障害像を明らかにし、個々の障害像に応じて必要なリハビリテーション介入を行うことで精神運動発達の予後を改善できる可能性があり、行うことを推奨する。JSRD の症状の程度は個人差が大きく、リハビリテーションプログラムを作成する際は、運動発達、精神発達、適応行動の評価のほか、持続可能なプログラムとするために家族背景などの家族の評価も行うことを推奨する。

JSRD では、筋緊張低下、小脳失調、視知覚障害、自閉症を含む行動障害、言語障害、摂食嚥下障害などがリハビリテーションの対象となりうる。このうち、筋緊張低下や小脳失調に起因する粗大・微細運動発達の障害は理学療法士、視知覚障害や自閉症を含む行動障害は作業療法士あるいは臨床心理士、言語障害や摂食嚥下障害は言語療法士による評価および訓練が適応となる。ほかリハビリテーションに関連して、脊柱側弯など筋骨格系の症状に対しては整形外科医、装具や補装具に関しては義肢装具士など、専門の異なる多職種連携が重要である。また、学校等の教育機関や他施設との連携や、社会福祉制度の紹介を含めた家族支援にはソーシャルワーカーの介入が望まれる。

※推奨を用いる際の注意点

JSRD の患者の精神運動発達の程度は個々により大きく異なり、適切なリハビリテーションゴールやリハビリテーションプログラムは、小児を専門とするリハビリテーション関連職種が作成や決定に関与することが望ましい。定期的な評価を行い、プログラムは適宜修正しながら本人および家族が継続可能なものとするべきである。運動療法を行う際は、特に乳幼児では無呼吸をはじめとした呼吸異常に注意を払う必要がある。

#### 【参考文献】

- 1) Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C* 2009;**151C(4)**:326-40.
- 2) Parisi M, et al. Joubert Syndrome and Related Disorders. *Eur J Hum Genet*. 2007 May;**15(5)**:511-21.
- 3) Brancati F, et al. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2010;**5**:20.
- 4) Farmer JE, et al. Parenting stress and its relationship to the behavior of children with Joubert syndrome. *J Child Neurol* 2006;**21(2)**:163-7.
- 5) Luescher JL, et al. Parental burden, coping, and family functioning in primary caregivers of children with Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;**14(10)**:642-8. discussion 69-72.
- 6) Gagliardi C, et al. Cognitive rehabilitation in a child with Joubert Syndrome: Developmental trends and adaptive changes in a single case report. *Res Dev Disabil* 2015;**47**:375-84.
- 7) Torres MC, et al. Development of a child with Joubert syndrome. *Span J Psychol* 2001;**4(1)**:72-8.
- 8) Dekair LH, et al. Joubert syndrome labeled as hypotonic cerebral palsy. *Neurosciences (Riyadh)* 2014;**19(3)**:233-5.
- 9) 野々垣 政志、他. ジュベール症候群により無呼吸・重度発達遅滞を呈した児のバギー作製時期と留意点. *理学療法科学* 2016;**31**:10.
- 10) Sghir M, et al. A characteristic image in Joubert syndrome: molar tooth sign. *Pan Afr Med J* 2015;**21**:69.
- 11) Imataka G, et al. Clinically Mild form of Joubert Syndrome-related Disorder in a 7-year-old Female: A case report. *Dokkyo J Med Sci* 2012;**39(2)**:119-22.
- 12) Hodgkins PR, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2004;**46(10)**:694-9.
- 13) Blauw-Hospers CH, et al. A systematic review of the effects of early intervention on motor development. *Dev Med Child Neurol* 2005;**47(6)**:421-32.
- 14) Caron V, et al. Implementation evaluation of early intensive behavioral

intervention programs for children with autism spectrum disorders: A systematic review of studies in the last decade. Eval Program Plann 2017;**62**:1-8.

- 15) 穰山 富太郎、他. 精神運動発達遅滞児の早期診断と発達評価に関する研究. リハビリテーション医学 1985;**22**:9-14.
- 16) 穰山 富太郎、他. 精神運動発達遅滞児の早期療育効果. リハビリテーション医学 1986;**23**:9-14.

## 8. 福祉制度

真野 ちひろ

CQ8 JSRD の患者では、どのような福祉制度、医療制度が適応となるのか

### 【サマリー】

JSRD では身体障害（肢体不自由、内部機能障害）、知的障害を合併することがあり、障害や家族の状況に応じて利用できる様々な福祉・医療制度がある。

### 【背景】

JSRD では、呼吸障害や脳瘤・髄膜瘤・水頭症などを合併することがあり、出生後早期より治療を要する場合がある。また、成長に伴って腎障害・肝障害をはじめとした身体障害や、精神運動発達遅滞や行動障害などを合併する事があるため、生涯にわたって患者およびその家族に対して医学的および社会的な支援が必要である。

### 【解説】

医療費の助成として乳幼児医療費助成（子ども医療費助成制度）、未熟児養育医療給付、重度心身障害者医療費助成、自立支援医療、高額医療費制度などがある。

難病治療費および子どもの難病治療費の負担を軽減する制度として、特定医療費（指定難病）助成制度および小児慢性特定疾病医療費助成制度があり、所得に応じて自己負担上限額が設けられている<sup>1)</sup>。指定難病として、これまでの「有馬症候群」が「ジュベール症候群関連疾患」（2018年度より施行予定）に統合され、広く「ジュベール症候群関連疾患」の助成が認められる。また、小児慢性特定疾患では神経・筋疾患群で「ジュベール症候群関連疾患」の助成が開始されている。

所得保障としては小児期では特別児童扶養手当、障害児福祉手当、成人期では障害年金などがある。

また、障害の内容に応じて身体障害者手帳、療育手帳、障害者保健福祉手帳を取得することで様々な福祉サービスや助成を受けることができる。身体障害者手帳は肢体、視覚、聴覚、音声言語機能、そしゃく機能、内部機能（各臓器）などに障害があるひとが対象である。療育手帳はおおむね 18 歳までに知的障害を呈し援助を必要とするひとが対象である。

### 【参考文献】

- 1) 吉橋 博史. 先天異常症候群と小児慢性特定疾病・指定難病, 小児科診療 2016;79(12): 1725-33.

【二次資料】

- a) 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/>
- b) 小児慢性特定疾病情報センターホームページ <http://www.shouman.jp/>
- c) 難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/>
- d) 一般社団法人 日本難病・疾病団体協議会ホームページ <http://www.nanbyo.jp/>

## 9. 家族会

真野 ちひろ

### CQ9 JSRD の家族会はあるのか

#### 【サマリー】

「日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会」、*「The Joubert Syndrome & Related Disorders Foundation (米国)」*<sup>a)</sup>などがある。

#### 【背景】

JSRD の医療および療育においては障害の重症度に関わらず患者および家族への長期的な支援が必要である。しかし、非常に稀な疾患であることから、患者および家族同士の交流を持つことがしばしば困難であり、情報が入手しにくい状況に陥りやすい。また患者および介護者である家族が孤立してしまうことで負担を抱え込みがちである。家族会や交流サイト等の存在により患者および家族同士の情報交換等による互助活動のみならず、現状の医療や福祉制度について患者側の視点にもとづいた発信を行うことができる可能性がある<sup>1-3)</sup>。

#### 【解説】

2016年に「日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会」が発足した。家族会の目的としてJSRDを持つ本人の健やかな成長と発達を願い、また本人ならびにその家族のQOL（生活の質）の拡大を願い、情報交換・交流を図るとともに、医療・教育・福祉および社会環境の充実をめざして、さまざまな活動を行うことを挙げている。

「日本ジュベール症候群とその関連疾患家族会」事務局

joubert\_fam@yahoo.co.jp

#### 【参考文献】

- 1) 小林信秋. 難病の子どもと家族. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2015;50(4): 1164-66.
- 2) Luescher JL, et al. Parental burden, coping, and family functioning in primary caregivers of children with Joubert syndrome. J Child Neurol 1999;14(10):642-8. discussion 669-72.
- 3) Farmer JE, et al. Parenting stress and its relationship to the behavior of

children with Joubert syndrome. J Child Neurol 2006;**21**(2):163-7.

**【二次資料】**

a) The Joubert Syndrome & Related Disorders Foundation <http://www.jsrdf.org/>



## 編集後記

1969年のJoubertによる報告から約半世紀を経て、本邦初のジュベール症候群関連疾患の診療ガイドラインが作成されました。実際に診療に携わり、臨床現場の最前線で活躍している経験豊富な医師により、ジュベール症候群関連疾患の知識を深め、ジュベール症候群関連疾患の診断と生活管理に役立てて頂けるものと考えています。

ジュベール症候群関連疾患は稀な疾患ですが、分子細胞生物学的、発生的な共通項があり、繊毛病の一つとして病態が解明されつつあります。昨今の遺伝学的検査により原因遺伝子が多数見つかっており、今後更なる情報が集積されることで、病態解明のみならず治療に繋がる知見が得られることが期待されます。

ガイドラインの作成にあたり、ジュベール症候群の家族会の皆様にも貴重なご意見を頂戴しました。また、ガイドラインの編集においても、研究班の先生方に多くのご支援を賜り、筆の遅い小生の仕事を見守って頂きました。この場を借りて深く感謝申し上げます。

このガイドラインが実臨床の一助となれば幸いです。

2018年10月  
秋空の武蔵にて

北見 欣一

# ジュベール症候群関連疾患（JSRD）

## 診療ガイドライン 2018

2018年12月 発行

編集

厚生労働科学研究費補助金事業「ジュベール症候群とジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究」研究班

編集責任者

岡 明（東京大学医学部附属病院小児科 教授）

岩崎 裕治（東京都立東部療育センター 副院長）

研究班事務局

代表：伊藤 雅之

所属：国立精神・神経医療研究センター疾病研究第二部

住所：〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

電話：(042) 346-1713

電子メール：itoh@ncnp.go.jp

# 資料 7

Table 2  
Clinical features of patients.

		Arima syndrome	Joubert syndrome	Senior-Løken syndrome	COACH syndrome	Dekaban syndrome
Psychomotor development		Severe delay from the early infantile period	Severe delay to normal	Various	Various	Severe delay from the early infantile period
Brain	Molar tooth sign	+	+	+	+	+
	Cerebellar vermis agenesis	+	+	+	+	+
	Brainstem malformation (hypoplasia)	+	+	+	–	+
	Hypotonia	+	+	Not described	Not described	Not described
Eye/ Retina	Retinopathy (Retinitis pigmentosa)	+	+	+	–	+
	Coloboma	–	+/-	–	+	–
	Abnormal eye movement (Nystagmus, Strabismus, dysrexia)	+	+	+	+	Not described
Kidney	Nephronophthisis	+	+	+	+	+
	Polycystic kidney	+	+	–	–	+
Abnormal respiratory	+	+	+	+	+	Not described
Others	Ptosis-like appearance (daily alteration)	+	Various	Anemia	Liver fibrosis	Not described
Genetics		<i>CEP290</i> : c.6012-12T>A (p.Arg2004Serfs*7); c.1711+1G>A (p.Gly570Aspfs*19)	<i>AH11</i> , <i>NPHP1</i> , <i>CEP290</i> , <i>RPGRIP1L</i> , <i>NEK8</i> , <i>TMEM67</i> , <i>TTC21B</i> , <i>TMEM231</i>	<i>IQCB1</i> , <i>NPHP1</i> , <i>INVS</i> , <i>NPHP3</i> , <i>NPHP4</i> , <i>CEP290</i> , <i>SDCAAG8</i>	<i>TMEM67</i> , <i>NEK8</i> , <i>CC2D2A</i> , <i>RPGRIP1L</i>	Not reported
Prognosis		Usually early death for renal failure	Various, but not early death (depend on renal or respiratory condition)	Various, but not early death (depend on renal or respiratory condition)	Various, but not early death (depend on renal or respiratory condition)	Not described
References		[1–5]	[3,6,–10]	[3,4,6,10,11]	[3–7,9,10,12,13]	[3–5,14]

1. Itoh M, et al. *Brain Dev* 2014;36:388–93., 2. Kumada S, et al. *Am J Med Genet A* 2004;131:71–6., 3. Chance PF, et al. *J Child Neurol* 1999;14:660–6., 4. Satran D, et al. *Am J Med Genet* 1999;86:459–69., 5. Gleeson JG, et al. *Am J Med Genet A* 2004;125A:125–34., 6. Ronquillo CC, et al. *Vision Res* 2012;75:88–97., 7. Romani M, et al. *Lancet Neurol* 2013;12:894–905., 8. Sattar S, et al. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:793–8., 9. Parisi MA. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009;151C:326–40., 10. Valente EM, et al. *Eur J Med Genet* 2008;51:1–23., 11. Ellingford JM, et al. *Lancet* 2015;385(9980):1916., 12. Brancati F, et al. *Hum Mutat* 2009;30:E432–42., 13. Gentile M, et al. *Am J Med Genet* 1996;64:514–20., 14. Dekaban AS. *Am J Ophthalmol* 1969;68:1029–37.