

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

中隔視神経異形成症の実態調査と診断基
準・重症度分類の作成に関する研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 光広

平成28（2016）年 2月

目 次

I．総括研究報告

中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究

加藤光広	-----	3
資料1	中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類（現行）	
資料2	難病情報センターホームページ用原稿	
資料3	疫学調査依頼状	
資料4	患者調査票	
資料5	疫学調査送付文献リスト	
資料6	疫学調査まとめ（患者背景、神経症状、頭部画像所見、医療福祉政策の取得内容、自由記載）	
資料7	中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類（改訂）	

II．分担研究報告

1．中隔視神経異形成症の眼科的所見に関する研究

佐藤 美保	-----	31
-------	-------	----

2．中隔視神経異形成症の内分泌学的所見に関する研究

田島 敏広	-----	34
-------	-------	----

III．研究成果の刊行に関する一覧表	-----	37
--------------------	-------	----

IV．研究成果の刊行物・別刷	-----	39
----------------	-------	----

平成27年度厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
総括研究報告書

中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究

研究代表者 加藤 光広 昭和大学医学部小児科学講座 講師

研究要旨

中隔視神経異形成症 Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。過去に国内で報告された症例の診療科責任者 90 施設に疫学調査票を送付し、有効回答の得られた 28 施設 51 例について、現行の診断基準と重症度分類の妥当性を検証した。なんらかの眼所見は全例に、神経所見は 39 例に、内分泌所見は 44 例に認められ、眼症状、神経症状、内分泌症状の三徴候が認められる例は 27 例であった。総合的な重症度分類は、重症が 40 例、中等症が 3 例、軽症が 5 例であった。診断基準については現行の基準で妥当と考えられた。重症度分類については、現行では重症度分類から漏れている併発症のない大島分類 10-16 および併発症のある大島分類 21 を軽症に加えることが妥当と考えられた。

研究分担者

佐藤美保・浜松医科大学・准教授(病院教授)
田島敏広・北海道大学大学院医学研究科・講師
川村 孝・京都大学環境安全保健機構 健康科学センター・教授

A. 研究目的

中隔視神経異形成症 Septo-optic dysplasia (SOD)は、透明中隔欠損と視神経低形成に、下垂体機能低下症を伴う先天異常である。英国の調査では年間発生率は 1/1 万出生以下と推測されるまれな疾患である。脳と眼と下垂体の 3 症状をきたす典型例は 30%のみで、国内・海外ともに統一された診断基準はなく、視覚障害、てんかん発作や脳性麻痺など難治性疾患である一方、知能障害は正常から重度まで重症度に差がみられ、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していない。近年 HESX1 などの遺伝子変異が報告され、我々も SOX2 変異による SOD 症例を報告したが、多くは原因不明で、若年出産、薬物中毒との関連も推測されており、疫学調査が必要である。下垂体症状については治療可能であり、早期診断による発達、発育と生命予後改善が期待される

ことから、実態調査が急務である。本研究では患者の実数調査と重症度分類を含む診断基準の作成を行なう。

平成26年度は文献調査を主とするケースシリーズによる予備調査を行ない、国内で135症例が確認された。また、眼症状、神経症状、内分泌症状毎に重症度分類を作成した。本研究による成果は、平成27年度に小児慢性特定疾病、指定難病の診断基準、重症度分類として利用された(資料1, 2)。ただし、文献は会議録が主体で、病歴や症状、検査所見については不明な項目が多く、さらに詳細調査によって診断基準と重症度分類の妥当性を検証する必要がある。また、小児慢性特定疾病および指定難病の指定によって、国内の患者実数は概ね把握できる体制が整ったが、臨床調査個人票は重症度判定を主目的としており、原因や病態、詳細な病状把握のためには主治医への疫学調査が必要であると考えられた。以上の理由から、過去に学会等で症例報告を行った施設に詳細な実態調査を依頼し、前年度作成した診断基準と重症度分類の妥当性を検討する。

B. 研究方法

昨年度の調査で明らかにされた過去の報告

症例（検索文献数160件、重複や総説を除く93文献）から、施設の現住所が確認できた90文献の診療科責任者宛てに疫学調査表を送付した（資料3、5）。

調査項目（資料4）

疫学調査用の調査項目選定は、前年度の文献調査で用いた調査票（1．診断名、2．患者背景、3．眼症状、4．神経症状、5．内分泌症状、6．検査所見、7．頭部画像所見、8．自由記載欄）をベースに、研究班員間で再検討し、以下の内容を変更した。

5．内分泌症状

初発症状のチェック項目に「思春期早発症」を追加した。

新たに、8．医療・福祉施策の取得内容

小児慢性特定疾病 指定難病 身体障害者手帳 療育手帳 特別児童扶養手当 障害児福祉手当 特別障害者手当 経過的福祉手当 障害者年金 他(自由記載)

を追加した。

回答の入力は、FileMaker Pro™を用いた入力フォーマットを作成し、Web上のサーバー(Fmhost.jp)に入力・閲覧ができるようにした。

眼症状については研究分担者の佐藤が、内分泌症状については研究分担者の田島が、患者背景、神経症状、頭部画像所見、医療福祉政策の取得内容、自由記載については、研究代表者の加藤が調査結果をまとめ、診断基準と重症度分類の妥当性について検討した。

【研究体制】

研究協力者：

林 思音・山形大学医学部・助教
根岸貴志・順天堂大学医学部・助教
仁科幸子・国立成育医療研究センター・医員
白石秀明・北海道大学大学院医学研究科・助教
久保田雅也・国立成育医療研究センター・医長
遠山 潤・国立病院機構西新潟中央病院・部長
川脇 壽・大阪市立総合医療センター小児医療センター・部長
温井めぐみ・大阪市立総合医療センター小児医療センター・シニアレジデント
伊達木澄人・長崎大学病院・助教

塩濱 直・千葉大学大学院医学研究院・助教
沼倉周彦・山形大学医学部・助教
中村和幸・山形大学医学部・病院助教

連携学会担当者：

日本小児神経学会研究支援委員会
吉良龍太郎委員(福岡市立こども病院・感染症センター)

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、平成26年10月20日に山形大学医学部倫理審査委員会(受付番号278)平成27年7月1日に昭和大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査(申請番号 第220号)の承認を受けた。

C．研究結果

30施設(回収率30%)から返事あり、うち報告が古く症例が不明の2施設2例を除き、28施設51例の回答について検討した。

患者背景、神経症状、頭部画像所見、医療福祉政策の取得内容、自由記載についてのまとめを資料6に示す。

診療科は小児科からの報告が多く、眼科が7施設であった。何らかの家族歴を7例に認めしたが、中隔視神経異形成症の家族内発症はなく、全例孤発例であった。患者出産時の母の年齢は、平均24.9歳(17-42歳)で19歳以下が4例であった。妊娠中のエピソードは3例にしか認められず、41例には明らかなエピソードはなかった。在胎週数、出生時体重は正常範囲内であった。出生時頭囲は30cm未満の症例(40週24cm,30週26.5cm,35週27.5cm)が3例みられた。16例に口唇裂/口蓋裂、特異顔貌などの併発奇形を認めた。

神経症状は39例に認められたが、11例は神経症状の併発はなかった。神経、眼、内分泌の3つの症状が認められる例は27例、内分泌症状を欠き神経症状と眼症状のみの例は7例、眼症状を欠き神経症状と内分泌症状のみの例は0例であった。神経症状が新生児期に出現した7例中6例は眼症状であり、てんかん発作により新生児期に発症した1例も小眼球により眼症状が新生児期に発見されていた。また、眼症状が乳児期に発症した24例の中で神経症状が新生児期に認められた例はなかった。

さらに、眼症状が幼児期以降に認められた 6 例では、神経症状が新生児期・乳児期に認められた例はなく、眼症状と神経症状の発症時期は相関していた。眼症状の発症時期を新生児期と乳児期に分けると発達知能レベルの分布に差はみられないが、眼症状が幼児期以降に発症した群では発達・知能レベルが重度・最重度の例はなかった。てんかん発作を伴う 19 例では発達・知能レベルが重度・最重度が 9 例、中等度が 5 例、軽度は 1 例(不明が 4 例)だったのに対し、てんかん発作を伴わない 21 例では、発達・知能レベルが重度・最重度が 6 例、中等度が 1 例、軽度が 2 例、正常が 7 例(不明が 5 例)で、てんかん発作と発達・知能レベルは相関していた。

画像所見では、透明中隔に異常のない症例は 13 例あったが、そのうち 11 例に下垂体の画像異常を認め、残り 2 例には脳梁菲薄化を認め、全例で何らかの頭蓋内正中構造の異常を認めた。大脳皮質形成異常の併発例は 20 例で、発達・知能レベル、運動機能異常、てんかん発作の併発とは相関していたが、眼症状や内分泌症状との相関は認められなかった。神経症状がない 11 例で大脳皮質形成異常併発例はなかった。ただし、7 例に透明中隔欠損を認め、1 例に脳梁菲薄化を認めた。

中隔視神経形成異常症の指定難病重症度分類について、神経症状に関する「重症児に関する大島分類」(以下、大島分類)と「精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分」(以下、てんかん障害等級)の解析結果を以下に示す。大島分類 1-4 は 9 例、大島分類 5-9 に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する例は 3 例、てんかん障害等級 1 級相当の発作は 4 例(3 例は大島分類 3-4 に該当)で、指定難病重症度分類の重症は合計 13 例であった。大島分類 5-9 は 3 例(3 例とも併発症状あり)、大島分類 10-16 に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する例は 2 例、てんかん障害等級 2 級相当の発作は 4 例(1 例は大島分類 1 に該当)で、指定難病重症度分類の中等症は合計 4 例であった。大島分類 17-20 もしくは大島分類 22-25 は 2 例(1 例はてんかん障害等級 1 級相当)、てんかん障害等級 3 級相当の発作は 6 例(2 例は大島分類 2 に該当、1 例は大島分類 6 に該当、1 例は大島分類 19 に該

当)で、指定難病重症度分類の軽症は合計 5 例であった。内分泌症状の重症度分類では、重症が 7 例、中等症が 21 例、軽症が 10 例であった。眼症状の重症度分類では、重症が 20 例、中等症が 7 例、軽症が 8 例であった。重症度分類を評価できた 48 例の三症状を統合した総合的な重症度分類は、重症が 40 例、中等症が 3 例、軽症が 5 例であった。

小児慢性特定疾病もしくは指定難病の取得者は 28 名で、不明を除く 7 名は取得していなかった。ただし、その 7 名も身体障害者手帳もしくは特別障害者手当を取得・受給していた。

D. 考察

国内の学会や研究会等で報告された症例の診療科責任者 90 施設に、報告の書誌事項を明示して疫学調査票を送付し、有効回答の得られた 28 施設 51 例について、現行の診断基準と重症度分類の妥当性を検証した。

患者背景としては、眼症状の併発率が最も高いが、小児科からの報告が多かった。眼症状の発症は新生児もしくは乳児期が多く、その後も神経症状や内分泌症状など全身の系統管理が必要なことを反映して小児科を主治医としている場合が多いと考えられた。ただし、三徴候のなかでは眼症状の併発率が最も高く、眼科と連携して診療を行う必要がある。

今回の調査では男性に多い傾向がみられたが、前年度の調査では性差は認められず、前年度同様に全例孤発例であり、家族性発症の可能性は低いと考えられた。染色体異常例はなく、原因遺伝子解析が行われた 12 例中 1 例に *HESX1* 変異が認められた。19 歳以下の若年出産が 4 例、出生時頭囲が 30cm 未満の小頭症が 3 例、三徴候以外の併発奇形を 16 例に認め、口唇口蓋裂が 7 例と比較的特徴的であったが、その他に特徴的な所見はなく、原因は多様であることが推測された。

前回の調査同様に、神経症状の幅は正常から大島分類 1 の重症児まで幅が広く、神経症状単独で診断することは困難と考えられた。現行の神経所見の診断基準は、「透明中隔欠損を認める」であるが、透明中隔に異常のない症例が 13 例あった。しかし、全例で何らかの頭蓋内正中構造の異常を認め、眼症状と内分泌症状を併発し、重症度が不明の 2 例を除き

11 例中 10 例は重症と判断されており、神経症状に関する現行の診断基準は妥当と考えられた。

重症度に関して、重症例は神経症状は 13 例、眼症状が 20 例、内分泌症状が 7 例で、単独徴候で重症と判断された症例は 23 例、三徴候を統合して重症と判断された症例は 40 例であった。二徴候以上の併発を診断基準としており、重症例が単独徴候より増加することは予想されたが、単独での重症例の多くは眼症状であることが明らかにされた。今回の調査では該当例はなかったが、現行では併発症のない大島分類 10-16 および併発症のある大島分類 21 の群が重症度分類から漏れている。眼症状と内分泌症状の併発によっては重症と判定される可能性があり、併発症のない大島分類 10-16 および併発症のある大島分類 21 を神経症状の軽症に加えることが望ましいと考えられた。

E . 結論

昨年度作成した中隔視神経異形成症（形成異常症）の診断基準は妥当である。重症度分類に関しては重症例の判定は妥当であるが、軽症例の判定から漏れる可能性がある群を重症度分類に包含することが望ましい。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究成果発表

1 . 論文発表

- 1) Kato M. Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias. *Front Neurosci* 9:e1-8, 2015.
- 2) Miya F, Kato M, Shiohama T, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Shigemizu D, Abe T, Morizono T, Boroevich KA, Kosaki K, Kanemura Y, Tsunoda T. A combination of targeted enrichment methodologies for whole-exome sequencing reveals novel pathogenic mutations. *Sci Rep* 5:9331, 2015.
- 3) Saitsu H, Akita T, Tohyama J, Goldberg-Stern H, Kobayashi Y, Cohen R, Kato M, Ohba C, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N. De novo *KCNB1* mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. *Sci Rep* 5:15199, 2015.
- 4) Yokoi S, Ishihara N, Miya F, Tsutsumi M, Yanagihara I, Fujita N, Yamamoto H, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Kojima S, Saitoh S, Kurahashi H, Natsume J. TUBA1A mutation can cause a hydranencephaly-like severe form of cortical dysgenesis. *Sci Rep* 5:15165, 2015.
- 5) Miyagawa T, Toyoda H, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Ikegami A, Wada Y, Takami M, Fujimura Y, Tamura Y, Omata N, Masuya Y, Kondo H, Moriya S, Furuya H, Kato M, Kojima H, Kashiwase K, Saji H, Khor S-S, Yamasaki M, Ishigooka J, Wada Y, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Kuroda K, Kume K, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, Tokunaga K. An association analysis of *HLA-DQB1* with narcolepsy without cataplexy and idiopathic hypersomnia with/without long sleep time in a Japanese population. *Human Genome Variation* 2:15031, 2015.
- 6) Negishi Y, Miya F, Hattori A, Mizuno K, Hori I, Ando N, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S. Truncating mutation in *NFIA* causes brain malformation and urinary tract defects. *Human Genome Variation* 2:15007, 2015.
- 7) Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* 88:288-292, 2015.
- 8) Ohba C, Kato M, Takahashi N, Osaka H, Shiihara T, Tohyama J, Nabatame S, Azuma J, Fujii Y, Hara M, Tsurusawa R, Inoue T, Ogata R, Watanabe Y, Togashi N, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Saitsu H, Matsumoto N. De novo *KCNT1* mutations in early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 56:e121-128, 2015.
- 9) Nakashima M, Saitsu H, Takei N, Tohyama J, Kato M, Kitaura H, Shiina M, Shirozu H, Masuda H, Watanabe K, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Zheng Y, Sato T, Takebayashi H, Ogata K, Kameyama S, Kakita A, Matsumoto N. Somatic Mutations in the *MTOR* gene cause focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol* 78:375-386, 2015.

- 10) Kobayashi Y, Tohyama J, Kato M, Akasaka N, Magara S, Kawashima H, Ohashi T, Shiraishi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. High prevalence of genetic alterations in early-onset epileptic encephalopathies associated with infantile movement disorders. *Brain Dev* 10.1016/j.braindev.2015.09.0112015.
- 11) Nakamura K, Inui T, Miya F, Kanemura Y, Okamoto N, Saitoh S, Yamasaki M, Tsunoda T, Kosaki K, Tanaka S, Kato M. Primary microcephaly with anterior predominant pachygyria caused by novel compound heterozygous mutations in *ASPM*. *Pediatr Neurol* 52:e7-8, 2015.
- 12) Harada A, Miya F, Utsunomiya H, Kato M, Yamanaka T, Tsunoda T, Kosaki K, Kanemura Y, Yamasaki M. Sudden death in a case of megalencephaly capillary malformation associated with a de novo mutation in *AKT3*. *Childs Nerv Syst* 31:465-471, 2015.
- 13) Ohba C, Shiina M, Tohyama J, Haginoya K, Lerman-Sagie T, Okamoto N, Blumkin L, Lev D, Mukaida S, Nozaki F, Uematsu M, Onuma A, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Tanaka F, Kato M, Ogata K, Saitsu H, Matsumoto N. *GRIN1* mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders. *Epilepsia* 56:841-848, 2015.
- 14) Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyama S, Honda R, Saito Y, Itoh M, Kakita A, Sugai K, Otsuki T, Kato M, Natsume J, Watanabe K. Two siblings with cortical dysplasia: Clinico-electroencephalographic features. *Pediatr Int* 57:472-475, 2015.
- 15) Miyagawa T, Toyoda H, Hirataka A, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Imai M, Fujimura Y, Tamura Y, Ikegami A, Wada Y, Moriya S, Furuya H, Kato M, Omata N, Kojima H, Kashiwase K, Saji H, Khor SS, Yamasaki M, Wada Y, Ishigooka J, Kuroda K, Kume K, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, Inoue Y, Honda Y, Mishima K, Honda M, Tokunaga K. New susceptibility variants to narcolepsy identified in HLA class II region. *Hum Mol Genet* 24:891-898, 2015.
- 16) Takeshita S, Higuchi M, Suyama M, Koide W, Maki K, Ushijima K, Ban K, Saito M, Kato M, Saitoh S. Novel *DCX* mutation-caused lissencephaly in a boy and very mild heterotopia in his mother. *Pediatr Int* 57:321-323, 2015.
- 17) Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, Gaik-Siew C, Miyata R, Rener-Primec Z, Kato M, Matsumoto N, Saitsu H. *SPTAN1* encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes. *J Hum Genet* 60:167-173, 2015.
- 18) Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saitsu H, Matsumoto N, Miyake N. *De novo EEF1A2* mutations in patients with characteristic facial features, intellectual disability, autistic behaviors and epilepsy. *Clin Genet* 87:356-361, 2015.
- 19) Inui T, Kobayashi T, Kobayashi S, Sato R, Endo W, Kikuchi A, Nakayama T, Uematsu M, Takayanagi M, Kato M, Saitsu H, Matsumoto N, Kure S, Haginoya K. Efficacy of long term weekly ACTH therapy for intractable epilepsy. *Brain Dev* 37:449-454, 2015.
- 20) 加藤光広. てんかんの遺伝型と分子病態. *最新医学* 70:33-39, 2015.
- 21) 加藤光広. 新生児・乳児てんかん性脳症. *医学のあゆみ* 253:555-560, 2015.
- 22) 加藤光広. 滑脳症. *クリニカルニューロサイエンス* 33:390-393, 2015.
- 23) 阿部暁子, 加藤光広. 【画像診断-はじめに何をどう読むか?】 頭部 反復するけいれん. *小児内科* 47:819-825, 2015.
- 24) 中村和幸, 加藤光広. 【けいれん性疾患の最新の治療】 最近の進歩 原因遺伝子の解明から新しい治療薬の開発へ. *小児科診療* 78:253-258, 2015.
- 25) 加藤光広. 小児の神経疾患に関する最近の話題 原因遺伝子の解明進む. 鈴木匡子編, 脳を知る. 山形: 山形大学出版会:88-89, 2015.
- 26) 加藤光広. 小脳低形成を伴う滑脳症. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編, 臨床てんかん学. 東京: 医学書院:442-443, 2015.
- 27) 加藤光広. 脳室周囲結節状異所性灰白質. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編, 臨床てんかん学. 東京: 医学書院:441-442, 2015.
- 28) 加藤光広. 皮質下帯状異所性灰白質. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編, 臨床てんかん学. 東京: 医学書院:440-441, 2015.
- 29) 加藤光広. Miller-Dieker 症候群. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編, 臨床てんかん学. 東京: 医学書院:439-440, 2015.
- 30) 加藤光広. Aicardi 症候群. 兼本浩祐, 丸栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介編, 臨

床てんかん学. 東京: 医学書院:438-439, 2015.

2. 学会発表

- 1) 加藤光広: 脳形成障害の分子診断. シンポジウム 7: 脳形成障害の臨床、画像、病理、遺伝子の最新の知見. 第 57 回日本小児神経学会学術集会: 大阪 2015 年 5 月 28-30 日 (招待講演)
- 2) 加藤光広: 中枢神経系の発生異常の見分け方. 実践教育セミナー1: 小児科医のための神経画像 2015. 第 57 回日本小児神経学会学術集会プレコングレス: 大阪 2015 年 5 月 27 日 (招待講演)
- 3) 原田敦子, 金村米博, 宮冬樹, 才津浩智, 山中巧, 埜中正博, 西山健一, 岡本伸彦, 宇都宮英綱, 加藤光広, 斎藤伸治, 角田達彦, 藤井幸彦, 松本直通, 山崎麻美: PI3K-AKT-mTOR シグナル伝達系の遺伝子変異を認める巨脳症の臨床像. 第 57 回日本小児神経学会学術集会: 大阪 2015 年 5 月 28-30 日
- 4) 青木倉揚, 須藤陽介, 沼倉周彦, 中村和幸, 加藤光広, 赤羽和博: 新生児期の症候性低血糖が診断の契機となった中隔視神経形成異常症の 1 例. 第 99 回日本小児科学会山形地方会: 山形 2015 年 5 月 24 日
- 5) 加藤光広: 大田原症候群と点頭てんかんの遺伝学的成因について. 第 45 回中国・四国点頭てんかん研究会: 岡山 2015 年 3 月 21 日 (招待講演)
- 6) 加藤光広: 脳形成異常とてんかんの分子病態-構造異常と機能異常の遺伝的関連性. 大阪大学医学部セミナー: 吹田 2015 年 4 月 17 日 (招待講演)
- 7) 加藤光広: 小児神経における遺伝医学の進展-診断・病態・治療. 第 233 回大阪府立母子保健総合医療センター臨床研究セミナー: 和泉 2015 年 4 月 16 日 (招待講演)

H. 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

中隔視神経異形成症の小児慢性特定疾患のための診断の手引きと診断概要作成および指定難病の検討資料提出に協力した。

資料1 中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類（現行）

中隔視神経異形成症（中隔視神経形成異常症）Septo-optic dysplasia の診断基準と重症度分類

診断基準

以下の3項目のうち、少なくとも2項目を満たすものを中隔視神経異形成症と診断する。

透明中隔欠損を認める

下記の内分泌異常を認める

視神経低形成（片側性もしくは両側性）を認める

（内分泌異常は初期には認められないことが多く、もしくは を認める場合は思春期まで内分泌異常の発現に注意が必要である）

内分泌学的診断基準

下垂体機能低下症の以下の症状（A 臨床症状またはB 内分泌検査）を一つあるいは複数認める。

A 臨床症状

1. 低身長(注1)
2. 症候性低血糖(注2)
3. 新生児の呼吸障害(注2)
4. 遷延する黄疸(注2)
5. 小陰茎・停留精巣
6. 二次性徴遅延
7. 多飲・多尿(注3)
8. 思春期早発症(注4)

注1 成長ホルモン分泌(GH)不全性低身長の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

注2 新生児期には非特異的症状であるが、下垂体機能低下によっても発症することがある。

注3 バソプレッシン分泌低下症(尿崩症)の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

注4 中枢性思春期早発症の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

B 内分泌検査

下記のいずれかあるいは複数の合併を認める

1. 成長ホルモン分泌低下(注5)
2. 甲状腺刺激ホルモン分泌低下(注5)
3. 性腺刺激ホルモン分泌低下(黄体刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン)(注5)
4. 副腎皮質刺激ホルモン分泌低下(注5)
5. バソプレッシン分泌低下
6. 性腺刺激ホルモン分泌増加

注5 下垂体前葉ホルモン分泌低下については下垂体性あるいは視床下部性の分
泌障害の両者が原因となる。

C 画像所見（参考所見）

1. 下垂体前葉の形成不全
2. 下垂体柄の非薄あるいはMRIで同定不能
3. 下垂体後葉の形成不全あるいは異所性後葉

重症度分類

神経症状・内分泌症状・眼症状ごとの重症度分類は次の通りである。各臓器症状のもっとも重い重症度を患者の重症度とする。ただし、二つの臓器症状の併発は一段階(中等症と軽症の併発は重症に、軽症と軽症の併発は中等症にあげる)、三つの臓器症状の併発は重症度を二段階(三臓器とも軽症でも、全体としては重症とする)あげる。

神経症状

重症児に関する大島分類(参考1)、精神保健福祉手帳診断書における「G40てんかん」の障害等級判定区分(参考2)

重症 大島分類1-4。大島分類5-9に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する場合。てんかん障害等級1級相当の発作。

中等症 大島分類5-9。大島分類10-16に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する場合。てんかん障害等級2級相当の発作。

軽症 大島分類17-20。大島分類22-25。てんかん障害等級3級相当の発作。

内分泌症状

重症 新生児の呼吸障害あるいは症候性低血糖を伴う場合。(前葉ホルモン分泌不全によるもの)

中等症 重症以外の内分泌症状、ホルモン分泌異常を二つ以上合併する場合。

軽症 重症以外の内分泌症状、ホルモン分泌異常を一つ持つ場合。

眼症状

重症 矯正しても、両眼の視力が0.05未満の場合

中等症 矯正しても、両眼の視力が0.3未満の場合

軽症 矯正しても、片眼の視力が0.3未満の場合

参考1 重症児に関する大島分類

					(IQ)	知的障害
21	22	23	24	25	71~80	境界
20	13	14	15	16	51~70	軽度
19	12	7	8	9	36~50	中等度
18	11	6	3	4	21~35	重度
17	10	5	2	1	0~20	最重度

走れる 歩ける 歩行障害 座れる ねたきり

参考2 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、二の発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、二の発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、二の発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 口 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- 二 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究(H26-難治等(難)-一般-003)

」班（研究代表者 加藤光広）

2014年（平成27年）2月9日作成

資料2 難病情報センターホームページ原稿

1) 一般利用者向け(患者・家族等)「病気の解説」

「中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群」とはどのような病気ですか

中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群は、眼の神経が生まれつき萎縮していて視力が弱かったり、いくつかのホルモンが十分に作れないためホルモン分泌不全症状(例えば成長ホルモン分泌不全だと低身長)がある疾患です。画像検査では脳の真ん中の構造である透明中隔や脳梁という部分が欠けていることがあります。

これらの特徴がすべて揃うものが典型例ですが、典型例は全体の30%程度であり、すべて揃わないことの方が多いです。

「中隔視神経形成異常症」とも呼ばれることがあります。

この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

日本における正確な患者数は不明ですが、論文や学会等でこれまでに135名が報告されています。海外のデータで出生数1万人に対し1人という報告があります。

この病気はどのような人に多いのですか

生まれつきの疾患なので中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群になりやすい体質というようなものはありません。

この病気の原因はわかっているのですか

若年出産や、母体の喫煙・飲酒・薬物摂取といった環境因子の影響が推測されています。

HESX1、*SOX2*などの遺伝子異常が報告されていますが、多くは原因不明です。

この病気は遺伝するのですか

家族例の報告もあり、遺伝子異常も報告されていますが、多くは原因不明の孤発例(遺伝性が明らかでないもの)であり、遺伝子異常も両親には認められない突然変異ですので、遺伝性は小さいと考えられます。

この病気ではどのような症状がおきますか

視力が弱く、眼振などもみられることがあります。また、様々なホルモン分泌不全症状、具体的には低身長や低血糖、徐脈、多尿などの症状があらわれることもあります。また軽度から重度まで様々な程度の知的障害や運動発達の遅れがあり、てんかん発作を起こすこともあります。

この病気にはどのような治療法がありますか

疾患の根本的な治療法はありませんが、低身長などのホルモン分泌不全症状は、その足りないホルモンを補充することによって軽快します。てんかんを合併した場合は、抗てんかん薬による治療を行います。また、発達遅滞の程度に応じて療育やリハビリテーションを行う場合もあります。

この病気はどのような経過をたどるのですか

目の症状や発達の遅れで気付かれることが多く、ホルモン分泌不全症状は思春期以降に出現することがあります。発達、特に運動発達に関しては運動リハビリテーションなどで促進できることがあります。

この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

ホルモン分泌不全があり副腎皮質ホルモンを補充している人は、感染症にかかったり、熱を出したり、手術など大きいストレスがかかるような状況の時は、補充している副腎皮質ホルモンの増量が必要です。

この病気に関する資料・リンク(注1)

2) 一般利用者向け「FAQ よくある質問と回答」

Q. 診断のために MRI 検査が必要だと言われました。MRI 検査で何がわかりますか？

A. 診断に必要な所見、具体的には視神経低形成の所見や脳の正中構造異常（透明中隔欠損・脳梁欠損・視交叉低形成）が確認できます。また、合併症として皮質形成異常が確認できることもあります。

3) 医療従事者向け「診断・治療指針」

1) 概要

a. 定義

視神経低形成、視床下部性の下垂体機能低下症、中枢神経系の正中構造形成異常を3主徴とし、2主徴以上を満たす例を本症とする。

b. 疫学

本邦における患者数は不明だが、2014年8月までに135例が学会、論文等で報告されている(平成26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「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究班」総括・分担研究報告書)英国では出生数1万人に対し1人という報告がある。

c. 病因・病態

一部の症例で *HESX1*、*SOX2* などの遺伝子変異が報告されているが、多くは原因不明の孤発例である。

若年出産や、母体の喫煙・アルコール曝露・薬物摂取といった胎生期の環境因子の影響が推測されている。

d. 症状

視神経低形成によって視力障害や眼振が認められる。下垂体機能低下症としては、新生児期から低血糖、徐脈、活気不良などの下垂体機能低下症状を示す場合や、成長とともに低身長などの成長障害がみられる場合がある。

視神経低形成は片側性もしくは両側性で、約80%の症例に認められる。下垂体機能低下症は44～81%に認められ、視床下部性と考えられている。下垂体機能低下症状の中では、成長ホルモン分泌不全による低身長が最も多く、次いで甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌不全による甲状腺機能低下症状や、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌不全による副腎皮質機能低下症状が認められる。透明中隔欠損は28～60%の症例に認められ、他に脳梁欠損、視交叉低形成など正中脳構造の異常が大多数に認められる。

発達に関しては、軽度から重度まで様々な程度の知的障害や運動発達遅滞を伴う。

皮質形成異常の合併も報告されているが、てんかんの発症率との因果関係は不明である。

e. 治療

本疾患の根本的な治療法はない。低身長などのホルモン分泌不全症状は、ホルモン補充により症状の軽快が見込まれる。

合併症にてんかんがある場合には、主として抗てんかん薬の薬剤治療が行われる。

f. ケア

成長に伴って言語療法、運動療法などの機能訓練を要する場合がある。発達障害に対しては認知行動療法などが行われることがある。

g. 食事・栄養

基本的に食事制限はないが、重度の精神運動発達遅滞を伴う場合で経口摂取が不可能な場合は経管栄養を導入する。

h. 予後

病変は非進行性である。下垂体機能低下症についてはホルモン補充療法が奏効し内分泌学的な予後はよいが、重度の精神運動発達遅滞を伴う場合は栄養や呼吸等の合併症によって生命予後に関わることもある。

2) 診断

診断基準

診断基準

以下の3項目のうち、少なくとも2項目を満たすものを中隔視神経異形成症と診断する。

透明中隔欠損を認める

下記の内分泌異常を認める

視神経低形成(片側性もしくは両側性)を認める

(内分泌異常は初期には認められないことが多く、もしくは を認める場合は思春期まで内分泌異常の発現に注意が必要である)

内分泌学的診断基準

下垂体機能低下症の以下の症状(A 臨床症状またはB 内分泌検査)を一つあるいは複数認める。

A 臨床症状

1. 低身長(注1)
2. 症候性低血糖(注2)
3. 新生児の呼吸障害(注2)
4. 遷延する黄疸(注2)
5. 小陰茎・停留精巣
6. 二次性徴遅延
7. 多飲・多尿(注3)
8. 思春期早発症(注4)

注1 成長ホルモン分泌(GH)不全性低身長の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

注2 新生児期には非特異的的症状であるが、下垂体機能低下によっても発症することがある。

注3 バソプレッシン分泌低下症(尿崩症)の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

注4 中枢性思春期早発症の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

B 内分泌検査

下記のいずれかあるいは複数の合併を認める

1. 成長ホルモン分泌低下(注5)
2. 甲状腺刺激ホルモン分泌低下(注5)
3. 性腺刺激ホルモン分泌低下(黄体刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン)(注5)
4. 副腎皮質刺激ホルモン分泌低下(注5)
5. バソプレッシン分泌低下
6. 性腺刺激ホルモン分泌増加

注5 下垂体前葉ホルモン分泌低下については下垂体性あるいは視床下部性の分
泌障害の両者が原因となる。

C 画像所見(参考所見)

1. 下垂体前葉の形成不全
2. 下垂体柄の非薄あるいはMRIで同定不能
3. 下垂体後葉の形成不全あるいは異所性後葉

重症度分類

神経症状・内分泌症状・眼症状ごとの重症度分類は次の通りである。各臓器症状のもっとも重い重症度を患者の重症度とする。ただし、二つの臓器症状の併発は一段階(中等症と軽症の併発は重症に、軽症と軽症の併発は中等症にあげる)、三つの臓器症状の併発は重症度を二段階(三臓器とも軽症でも、全体としては重症とする)あげる。

神経症状

重症児に関する大島分類(参考1)、精神保健福祉手帳診断書における「G40てんかん」の障害等級判定区分(参考2)

重症 大島分類1-4。大島分類5-9に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する場合。てんかん障害等級1級相当の発作。

中等症 大島分類5-9。大島分類10-16に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する場合。てんかん障害等級2級相当の発作。

軽症 大島分類17-20。大島分類22-25。てんかん障害等級3級相当の発作。

内分泌症状

重症 新生児の呼吸障害あるいは症候性低血糖を伴う場合。(前葉ホルモン分泌不全によるもの)

中等症 重症以外の内分泌症状、ホルモン分泌異常を二つ以上合併する場合。

軽症 重症以外の内分泌症状、ホルモン分泌異常を一つ持つ場合。

眼症状

重症 矯正しても、両眼の視力が0.05未満の場合

中等症 矯正しても、両眼の視力が0.3未満の場合

軽症 矯正しても、片眼の視力が0.3未満の場合

参考1 重症児に関する大島分類

					(IQ)	知的障害
21	22	23	24	25	71~80	境界
20	13	14	15	16	51~70	軽度
19	12	7	8	9	36~50	中等度
18	11	6	3	4	21~35	重度
17	10	5	2	1	0~20	最重度

走れる 歩ける 歩行障害 座れる ねたきり

参考2 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、二の発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、二の発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、二の発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作

口 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作

- 八 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- 二 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

3) 治療 治療指針

根本的な治療法はないが、内分泌症状にはホルモン補充療法が奏効する。

4) 鑑別診断

Aicardi 症候群：脳梁欠損、大脳皮質形成異常、スパズム発作を主体とするてんかん発作、網脈絡膜異常を特徴とし、患者の多くは女児である。

無眼球症・小眼球症：先天的に眼球の形成不全を呈し、視神経も低形成をきたす。透明中隔欠損、内分泌症状は伴わない。

5) 最近のトピックス

特記事項なし。

6) 本病名の関連資料・リンク（注2）

- 1、小児慢性特定疾病情報センターホームページ内：**中隔視神経形成異常症(ドモルシア(De Morsier)症候群)** http://www.shouman.jp/details/11_3_7.html
- 2、 **OMIM #182230 SEPTOOPTIC DYSPLASIA** <http://www.omim.org/entry/182230>
- 3、 Fard MA, et al. Septo-optic dysplasia. Ped Endocrinol Rev 8:18-24, 2010.
- 4、 **温井めぐみ. Septo-optic dysplasia 小児例に関する画像的検討. 脳と発達 43(1), 5-9, 2011-01-01**
- 5、 平成 26 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「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究班」総括・分担研究報告書

2015年11月

《施設名》 《診療科》
診療科責任者様

平成27年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究（H27-難治等(難)-一般-007）」班

研究代表者	加藤光広	（昭和大学医学部小児科講師）
研究分担者	佐藤美保	（浜松医科大学眼科病院教授）
研究分担者	田島敏広	（北海道大学大学院小児科学講師）
研究分担者（疫学調査担当）	川村 孝	（京都大学健康科学センター長）

中隔視神経異形成症（中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群） の全国疫学調査の依頼

拝啓

深秋の候、貴科には益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

私どもは平成26年度から厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の交付を受け中隔視神経異形成症（中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群）の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究を行っております。初年度は、これまで国内で論文、学会等で報告された同疾患の文献情報160件に基づき、研究班の班員（研究分担者3名・研究協力者12名）による討議を繰り返し、診断基準と重症度分類を作成し、平成27年7月から同疾患が、小児慢性特定疾病および指定難病に新たに指定される運びとなりました。国内での報告の多くは学会・研究会での発表が主体であり、160件の文献の多くは抄録のみのため、同疾患の実態は十分明らかになっておりません。小児慢性特定疾病および指定難病の臨床調査個人票は重症度判定を主目的としており、原因や病態、詳細な病状把握のためには主治医の先生方への疫学調査が必要です。当初、国内の全医療機関を対象とした層化無作為抽出による実数調査と二次調査による実情調査を予定しておりましたが、予算の都合上、過去に症例を報告された施設に調査をお願いさせていただくことになりました。

貴施設における報告は以下の通りです。

発表者：《Author》

題名：《題名》

報告もしくは抄録掲載雑誌：《Journal》

掲載年：《Year》

御報告から年月が経過しており、既に患者様の転院や、主治医の異動・交代が行われている症例もあるかと存じますが、診療記録をご参考にご協力のほどお願い申し上げます。報告された症例以外にも、同疾患の症例がございましたら、あわせてご協力のほどお願い申し上げます。

ご多忙のところ恐縮ではございますが、患者調査票にご記入いただき、12月10日（木）までにご返送いただきますようお願い申し上げます。

なお、本研究は、日本小児眼科学会、日本小児内分泌学会、日本小児神経学会共同研究支援委員会（14-05）の認定を受けております。この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

当調査の趣旨をご高察の上、なにとぞご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

問い合わせ先：

「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究」班事務局
〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8 昭和大学医学部小児科学講座

Tel:03-3784-8565

Fax:03-3784-8362

E-mail: ktmt-hro@umin.ac.jp

資料4 患者調査票

中隔視神経異形成症（中隔視神経形成異常症・ドモルシア症候群） 患者調査

施設地区（北海道・東北・関東・甲信越・中部・北陸・関西・中国・四国・九州）

施設名：_____ 診療科 小児科 眼科 内科 他（_____）

記入者名：_____

患者の生年月：_____年_____月 患者の名字イニシャル：_____ 症例対応番号：_____

（問い合わせをする場合がありますので、各施設で氏名等との対応表を保管してください。）

項目によっては複数選択も可能です

1. 診断名

中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia: SOD) _____ その他（_____）

2. 患者背景

性別 男 女 下記現症の最終診察時年齢 _____歳_____か月

家族歴 なし 不明 あり（_____）

患者出生時の父の年齢（_____）歳 不明、患者出生時の母の年齢（_____）歳 不明

胎生期 異常なし 糖尿病 高血圧 胎内感染 喫煙 飲酒 薬物 その他（_____）

周産期 満期産 早産 不明 在胎_____週、体重_____g、頭囲_____cm

新生児仮死： なし あり 不明

先天奇形 なし 特異顔貌 高口蓋 顎関節拘縮 内反足 関節拘縮 不明

その他（_____）

3. 眼症状

なし あり

発症年齢 幼児期以降_____歳 乳児期_____か月 新生児期_____日 不明

初発症状 眼振 斜視 追固視不良 指眼現象 健診で指摘 小眼球

視神経の状態 右 正常 低形成 萎縮 左 正常 低形成 萎縮

視力 右 正常 ≥ 0.3 $0.02 \sim 0.3$ □手動弁 ~ 0.01 光覚あり 光覚なし

左 正常 ≥ 0.3 $0.02 \sim 0.3$ □手動弁 ~ 0.01 光覚あり 光覚なし

4. 神経症状

なし あり

発症年齢 幼児期以降_____歳 乳児期_____か月 新生児期_____日 不明

初発症状 眼症状（上記） 発達遅滞 てんかん発作 その他（_____）

現在の診断 知的障害 脳性麻痺 てんかん 自閉症 その他（_____）

発達・知能レベル 正常 境界 軽度 中度 重度 最重度 不明

行動異常 多動 自閉 自傷 睡眠障害 その他（_____）

運動機能 正常 走る 独歩 支持歩行 独座 常時臥床 不明

てんかん発作 なし あり 発症（_____）歳（_____）か月 不明

てんかん発作型 全般発作 部分発作 スパズム発作 不明 その他（_____）

てんかん発作頻度 1年以上なし 年数回 月数回 週数回 毎日数回 毎時数回 不

明

呼吸障害 なし 不明 頻回の呼吸器感染 吸引必要 酸素使用 気管切開 人工呼吸

器使用 その他（_____）

摂食障害 なし 不明 軟食（乳児除く） 経管栄養 胃・腸瘻 その他（_____）

5. 内分泌症状

なし あり

発症年齢 幼児期以降 歳 乳児期 か月 新生児期 日 不明
初発症状 呼吸障害 低血糖 病的黄疸 体重増加不良 / 哺乳不良 低身長 多飲・多尿
小陰茎 / 停留精巣 二次性徴の欠如 / 遅れ 思春期早発症状 その他 ()

6. 検査所見

染色体異常 未施行 なし あり 所見 ()
遺伝子変異 未施行 なし HESX1 SOX2 SOX3 その他の遺伝子 ()
内分泌機能検査 未施行 異常なし 分泌低下 (GH TSH LH/FSH ACTH AVP(ADH))
分泌亢進 (GH TSH LH/FSH ACTH AVP(ADH) 思春期早発) その他 ()

7. 頭部画像所見

透明中隔 異常なし 欠損 低形成 嚢胞 その他 ()
脳梁 異常なし 欠損 菲薄化 肥厚 その他 ()
脳梁の欠損・菲薄化・肥厚の部位 全部 吻部 膝部 体部 膨大部
視床下部・下垂体 異常なし 下垂体前葉低形成または無形成 Invisible Stalk 下垂体
後葉 T1 画像で同定不能または異所性後葉 その他 ()
大脳皮質 異常なし 小頭 厚脳回 多小脳回 異所性灰白質 裂 (孔) 脳症 脳室拡大
水頭症 その他 ()
皮質異常の部位 全体 半球性 領域性 多領域性 シルビウス裂近傍
(多) 領域性の場合 (部位 1) 前頭葉 頭頂葉 後頭葉 側頭葉 不明
多領域性の場合 (部位 2) 前頭葉 頭頂葉 後頭葉 側頭葉 不明
多領域性の場合 (部位 3) 前頭葉 頭頂葉 後頭葉 側頭葉 不明
その他の脳形成異常 なし あり ()

8. 医療・福祉施策の取得内容

小児慢性特定疾病 指定難病 身体障害者手帳 療育手帳 特別児童扶養手当 障害児福祉手当 特別障害者手当 経過的福祉手当 障害者年金 他 ()

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

()

ご協力ありがとうございました。

資料5 疫学調査送付文献リスト

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

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

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

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

資料6 疫学調査まとめ(患者背景、神経症状、頭部画像所見、医療福祉政策の取得内容、自由記載)

有効回答症例数 51

患者背景

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

神経症状

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

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

検査所見

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

頭部画像所見

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

医療福祉政策の取得内容（重複あり）

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

その他（自由記載）

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

資料7 中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類（改訂）

中隔視神経異形成症（中隔視神経形成異常症）Septo-optic dysplasia の診断基準と重症度分類

診断基準

以下の3項目のうち、少なくとも2項目を満たすものを中隔視神経異形成症と診断する。

透明中隔欠損を認める

下記の内分泌異常を認める

視神経低形成（片側性もしくは両側性）を認める

（内分泌異常は初期には認められないことが多く、もしくは を認める場合は思春期まで内分泌異常の発現に注意が必要である）

内分泌学的診断基準

下垂体機能低下症の以下の症状（A 臨床症状またはB 内分泌検査）を一つあるいは複数認める。

A 臨床症状

1. 低身長(注1)
2. 症候性低血糖(注2)
3. 新生児の呼吸障害(注2)
4. 遷延する黄疸(注2)
5. 小陰茎・停留精巣
6. 二次性徴遅延
7. 多飲・多尿(注3)
8. 思春期早発症(注4)

注1 成長ホルモン分泌(GH)不全性低身長の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

注2 新生児期には非特異的症状であるが、下垂体機能低下によっても発症することがある。

注3 バソプレッシン分泌低下症(尿崩症)の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

注4 中枢性思春期早発症の診断は難治性疾患克服研究事業の診断の手引きを参考に
する。

B 内分泌検査

下記のいずれかあるいは複数の合併を認める

1. 成長ホルモン分泌低下(注5)
2. 甲状腺刺激ホルモン分泌低下(注5)
3. 性腺刺激ホルモン分泌低下(黄体刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン)(注5)
4. 副腎皮質刺激ホルモン分泌低下(注5)
5. バソプレッシン分泌低下
6. 性腺刺激ホルモン分泌増加

注5 下垂体前葉ホルモン分泌低下については下垂体性あるいは視床下部性の分
泌障害の両者が原因となる。

C 画像所見（参考所見）

1. 下垂体前葉の形成不全
2. 下垂体柄の非薄あるいはMRIで同定不能
3. 下垂体後葉の形成不全あるいは異所性後葉

重症度分類

神経症状・内分泌症状・眼症状ごとの重症度分類は次の通りである。各臓器症状のもっとも重い重症度を患者の重症度とする。ただし、二つの臓器症状の併発は一段階(中等症と軽症の併発は重症に、軽症と軽症の併発は中等症にあげる)、三つの臓器症状の併発は重症度を二段階(三臓器とも軽症でも、全体としては重症とする)あげる。

神経症状

重症児に関する大島分類(参考1)、精神保健福祉手帳診断書における「G40てんかん」の障害等級判定区分(参考2)

重症 大島分類1-4。大島分類5-9に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する場合。てんかん障害等級1級相当の発作。

中等症 大島分類5-9。大島分類10-16に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する場合。てんかん障害等級2級相当の発作。

軽症 大島分類10-20。大島分類22-25。大島分類21に聴覚障害、てんかん、摂食・呼吸障害等の併発症状を併発する場合。 てんかん障害等級3級相当の発作。

内分泌症状

重症 新生児の呼吸障害あるいは症候性低血糖を伴う場合。(前葉ホルモン分泌不全によるもの)

中等症 重症以外の内分泌症状、ホルモン分泌異常を二つ以上合併する場合。

軽症 重症以外の内分泌症状、ホルモン分泌異常を一つ持つ場合。

眼症状

重症 矯正しても、両眼の視力が0.05未満の場合

中等症 矯正しても、両眼の視力が0.3未満の場合

軽症 矯正しても、片眼の視力が0.3未満の場合

参考1 重症児に関する大島分類

					(IQ)	知的障害
21	22	23	24	25	71~80	境界
20	13	14	15	16	51~70	軽度
19	12	7	8	9	36~50	中等度
18	11	6	3	4	21~35	重度
17	10	5	2	1	0~20	最重度

走れる 歩ける 歩行障害 座れる ねたきり

参考2 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、二の発作が月に1回以上ある場合	1級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、二の発作が年に2回以上ある場合	2級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、二の発作が年に2回未満の場合	3級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 口 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作
- ハ 意識障害の有無を問わず、転倒する発作
- 二 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究(H26-難治等(難)-一般-003)」班（研究代表者 加藤光広）

2014 年（平成 27 年）2 月 9 日作成

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

「中隔視神経異形成症の実態調査と診断基準・重症度分類の作成に関する研究(H27-難治等(難)-一般-007)」班（研究代表者 加藤光広）

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

中隔視神経異形成症の眼科的所見に関する研究

研究分担者 佐藤 美保 浜松医科大学 眼科 准教授（病院教授）

研究要旨

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

A. 研究目的

中隔視神経異形成症における眼所見ならびに視力障害の程度について調査すること

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

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

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

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

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

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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

中隔視神経異形成症の内分泌学的所見に関する研究

研究分担者 田島敏広 自治医科大学とちぎ子ども医療センター 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

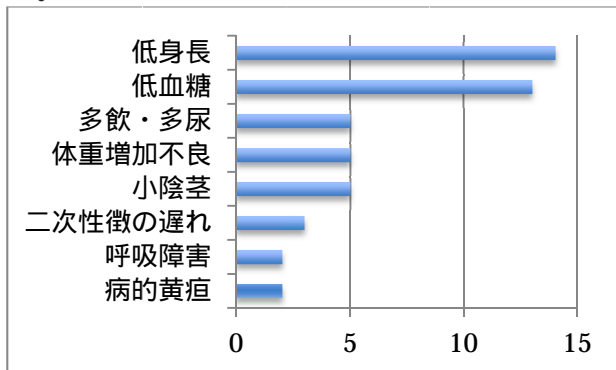
中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia, 以下 SOD)の内分泌学的症状、詳細を把握するために 症例が集積していると考えられる国内の主要施設の小児科に SOD と類縁疾患(透明中隔欠損症と眼疾患、下垂体症状の併発例)について、下垂体症状発症時期、欠損ホルモンについて質問票調査を行い昨年度作成した内分泌学的診断基準、重症度分類が妥当であるか検討した。

B. 研究方法

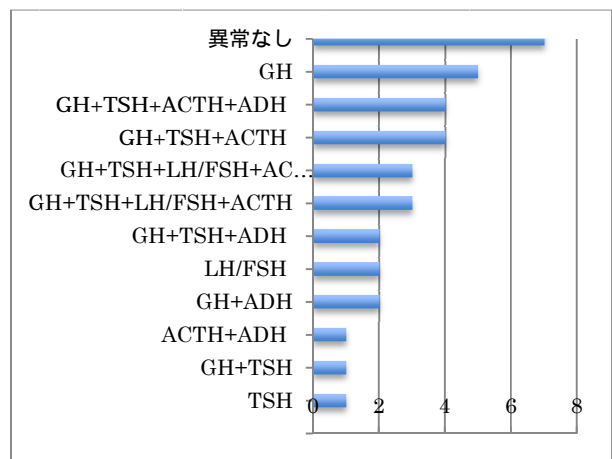
国内の主要施設の小児科に SOD と類縁疾患(透明中隔欠損症と眼疾患、下垂体症状の併発例)について、内分泌症状の有無、欠損ホルモンの種類、発症時期について質問票を送り、その調査結果を検討した。

C. 研究結果

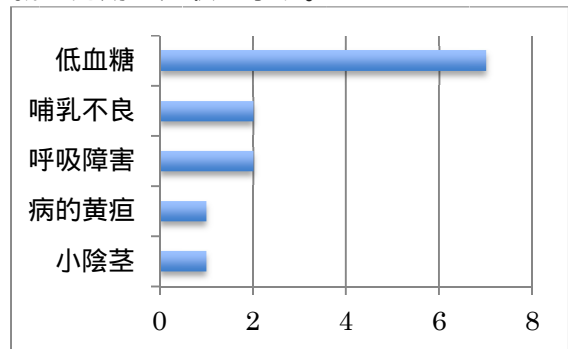
23 施設、49 例について内分泌学的検討を行った。



欠損ホルモンを示す。



新生児期の症状を示す。



D. 考察

低血糖は神経学的に不可逆的な後遺症を残すため診断基準では、重症とした。新生児期に低血糖を示す場合は、全例欠損ホルモンが3個以上であり、重症度分類は適切であると考えられた。また低身長の頻度も多かった。成長障害は日常診療において遭遇しうるが、SOD も鑑別の一つである。SOD の場合に欠損ホルモンに対して、より早期に適切に介入することは大切であり、低血糖、低身長を含む診断基準、重症度分類は診断に有用であると考えられた。

E. 結論

昨年度作成した内分泌学的診断基準、重症度

分類は妥当であり、適切に SOD を診断し、介入に対して有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mass Screening Committee; Japanese Society for Pediatric Endocrinology; Japanese Society for Mass Screening, Nagasaki K Minamitani K, Anzo M, Adachi M, Ishii T, Onigata K, Kusuda S, Harada S, Horikawa R, Minagawa M, Mizuno H, Yamakami Y, Fukushi M, Tajima T. Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (2014 revision).__Clin Pediatr Endocrinol 24:107-133, 2015

2. 学会発表

田島敏広 複合型下垂体機能低下症の成因

第 42 回日本神経内分泌学会 2015 年 9 月 19 日 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
加藤光広	Aicardi症候群	兼本浩祐、丸栄一、小国弘量、池田昭夫、川合謙介	神経症候群(第2版)(VI) - その他の神経疾患を含めて -	臨床てんかん学	東京	2015	438-439

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato M	Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias	Front Neurosci	9	e1-8	2015
Nagamoto T, Oshika T, Fujikado T, Ishibashi T, Sato M, Kondou M, Kurosaka D, Azuma N	Clinical characteristics of congenital and developmental cataract undergoing surgical treatment	Jpn J Ophthalmol	59	148-156	2015
Tajima T et al.	Guidelines for Mass Screening of Congenital Hypothyroidism (2014 revision).	Clin Pediatr Endocrinol	24	107-133	2015
Tajima T et al.	Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision).	Clin Pediatr Endocrinol	24	77-105	2015
Kawano O, Nakamura A, Morikawa S, Uetake K, Ishizu K, Tajima T.	Spondyloepiphyseal dysplasia congenita caused by double heterozygous mutations in COL2A1.	Am J Med Genet A	167	1578-1581	2015
森川俊太郎、田島敏広、母坪智行	IGSF1遺伝子変異により先天性中枢性甲状腺機能低下症を引き起こす病態の解明	成長科学協会年報	38	169-173	2015