

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28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 光広

平成29（2017）年 3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（改訂版）

資料2 現在の診断病名，診断基準の妥当性の検討（メール会議）

資料3 臨床調査個人票 中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群（改訂版）

資料4 眼科医が診療中のSODスペクトラム調査

資料5 先天性中枢性甲状腺機能低下症の概数調査

### 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 ----- 24

#### 2．中隔視神経異形成症の内分泌学的早期診断に関する研究

田島 敏広 ----- 29

### III．研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 33

# 1. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

## 研究要旨

中隔視神経異形成症 Septo-optic dysplasia(SOD)は、透明中隔欠損、視神経低形成、下垂体機能低下症を三徴とする先天異常であるが、患者毎に症状と重症度に違いが認められる。1072例の脳形成異常の登録データベースを用い、本研究班で作成した診断基準と重症度分類について、主に神経学的項目に関する妥当性を検証した。SODの診断症例は6例で、全例透明中隔欠損と眼もしくは下垂体機能低下のいずれかまたは両者を併発し、現行の診断基準を満たしていた。重症度について検討し得た1例では、眼症状で重症と判断されたが、神経症状については大島分類を用いているために、最重度知的障害でてんかんを併発していても中等症と判断された。診断基準については本研究班の診断基準が妥当と考えられたが、神経症状の重症度分類については、大島分類ではなく、知的障害、運動障害それぞれ単独に判断することが望ましく、改訂する必要がある。

## 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、視神経低形成、下垂体機能低下症を三徴とする先天異常である。しかし、実際に3つの特徴を呈する典型例は30%にとどまり、患者毎に症状のバリエーションが認められる。平成26年度の本研究班の調査における国内での報告例数は135症例が確認されたのみであり、頻度が稀なために、患者毎の症状の違いは十分明らかにされていない。

本研究班ではこれまでに、文献調査によるケースシリーズ調査(平成26年度)、既報告例に対する二次調査(平成27年度)を行ない、診断基準と重症度分類を作成した。文献調査による既報告135症例のうち、画像所見では、透明中隔欠損を65例に、脳梁欠損を19例に認めた。また、大脳皮質形成異常の併発例は23例で、裂脳症/孔脳症、多小脳回の併発が15例に認められた。他方、筆者は2002年から脳形成異常の臨床相談、画像診断、遺伝子解析、患者会の支援などによる包括的な相談を行い、全国から寄せられた脳形成異常の登録データベースを構築してきた。

本年度は、SODの現行の診断基準と重症度分類を用いて、脳形成異常のデータベースに登録された症例を調査し、神経学的なSODの現行の診断基準と重症度分類の妥当性を検証する。

## B. 研究方法

自験例(1998年以降)および全国から相談(2002年以降)された1072例の脳形成異常の症例登録データベースから臨床診断としてのSODおよび画像所見として頭蓋内正中構造異常(透明中隔欠損、脳梁欠損、脳梁菲薄化、下垂体異常)、大脳皮質形成異常(多小脳回、裂脳症、孔脳症)の症例を抽出し、臨床診断、併発

症、検査所見の概要を調査した。1072例中、1歳未満が360例、7歳未満が661例、7歳以上が184例、不明が227例である。

### 《倫理面への配慮》

本研究は研究課題「脳形成障害の原因解明と治療法開発」の一部として、昭和大学医学部の倫理審査(H27-220)で承認されている。

## C. 研究結果

SODの臨床診断名(中隔視神経異形成症、中隔視神経形成異常症を含む)が付けられていた症例は6例であった。SODと診断されていた6例は、いずれも透明中隔欠損を認め、4例に眼の異常(小眼球、視神経低形成)4例に下垂体機能低下(TSH低値、1例は詳細不明)を伴っていた。三徴を満たす症例は2例であった。重症度については、6例中4例が1歳未満で知能と運動機能、視力の判定が難しく、19歳の1例は中等度知的障害と脳性麻痺、弱視を認めるが、それ以上の詳細な情報が不足し判定困難であった。21歳の1例は重症児に関する大島分類が10( $IQ < 20$ で歩行可能)に視覚障害(両眼の視力 $< 0.05$ )とてんかん、成長ホルモン分泌不全症を併発し、重症と診断された。

頭蓋内正中構造異常として、透明中隔欠損8例、脳梁欠損126例、脳梁菲薄化48例(脳梁欠損との重複1例)、下垂体異常2例(透明中隔欠損との重複1例)を認めた。透明中隔欠損8例中、6例がSODと診断されていた。SODと診断されていない透明中隔欠損の2例は14歳と4歳で内分泌異常の併発はなく、眼は4歳児に調節性内斜視を認めたが眼底異常はなかった。SODの臨床診断で脳梁欠損を併発する症例は2例であった。

大脳皮質形成異常として、多小脳回225例、裂脳症41例、孔脳症7例を認めた。眼の異常を伴う症例はそれぞれ29例、4例、0例であっ

た。多小脳回に眼の異常を伴う 29 症例のうち 19 例は Aicardi 症候群と診断されていた。13 歳と 24 歳の 2 例は脳梁菲薄化に加え、視神経乳頭萎縮、左小眼球をそれぞれ併発していた。透明中隔欠損は認められなかった。孔脳症に眼の異常を伴う 7 例のうちの 1 例は、上述した多小脳回、脳梁菲薄化、左小眼球を認める 24 歳であった。

#### D. 考察

現行の診断基準が公表される前に SOD と診断されていた 6 例は、いずれも現行の診断基準を満たし、診断から除外される例はなかった。重症度については、本研究で判定した症例は、神経症状は中等症、内分泌症状が軽症、眼症状が重症と判断される。神経症状については、知的障害が重度もしくは最重度でも歩行可能であれば SOD としては中等症となり、逆に、運動障害が重度でねたきりであっても、知的に軽度以上であれば SOD としては中等症もしくは軽症に分類される。SOD の疾患特性としての重症度分類と、知的障害（療育手帳など）運動障害（身体障害者手帳）の重症度分類に齟齬があることが判明した。現行の重症度分類に用いられている重症児に関する大島分類は、日本独自の政策医療としての重複障害を有する重症心身障害児・者の判断に用いられる分類であり、知能もしくは運動機能単独障害の重症度判定に用いることには無理がある。今後は SOD の重症度分類と知的障害、運動障害単独の神経症状の重症度分類に齟齬が生じないように改訂されることが望ましい。

今回の調査に用いた脳形成異常データベースは、脳形成異常による発達遅滞やてんかん発作などで乳児期や幼児期など比較的早期に発見され登録されている例が多い。SOD の内分泌異常は思春期以降に判明することがあり、内分泌学的な異常は漏れている可能性がある。

#### E. 結論

本研究班の診断基準は妥当と考えられたが、重症度分類に関しては改訂が望ましい。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Fukumura S, Kato M, Kawamura K, Tsuzuki A, Tsutsumi H: A Mutation in the Tubulin-Encoding *TUBB3* Gene Causes Complex Cortical Malformations and Unilateral Hypohidrosis. *Child Neurology Open* 32016
- 2) Kobayashi Y, Magara S, Okazaki K, Komatsubara T, Saitsu H, Matsumoto N, Kato

M, Tohyama J: Megalencephaly, polymicrogyria and ribbon-like band heterotopia: A new cortical malformation. *Brain Dev* 38:950-953, 2016

- 3) Suga A, Mizota A, Kato M, Kuniyoshi K, Yoshitake K, Sultan W, Yamazaki M, Shimomura Y, Ikeo K, Tsunoda K, Iwata T: Identification of Novel Mutations in the LRR-Cap Domain of *C21orf2* in Japanese Patients With Retinitis Pigmentosa and Cone-Rod Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57:4255-4263, 2016

- 4) Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, Kato M, Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H: Novel compound heterozygous variants in *PLK4* identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. *Eur J Hum Genet* 24:1702-1706, 2016

- 5) 加藤光広:【胎児脳形成障害の診断における最新の知見】脳形成障害の分子診断. *京都府立医科大学雑誌* 125:253-260, 2016

- 6) 加藤光広:脳形成異常. (監修) 福義, (編集) 櫻晃, *遺伝カウンセリングマニュアル改訂第3版*: 南江堂:96-97, 2016

##### 2. 学会発表

- 1) 里龍晴、加藤光広、井上大嗣、原口康平、才津浩智、松本直通、森内浩幸: *TUBA1A* 遺伝子変異を認めた孔脳症、多小脳回、小脳低形成の軽症例. 第 58 回日本小児神経学会学術集会: 新宿 2016 年 6 月 2-5 日
- 2) 沼倉周彦、中村和幸、三井哲夫、加藤光広: *C21orf2* 遺伝子変異を検出した skeletal ciliopathy の姉弟例. 第 119 回日本小児科学会学術集会: 札幌 2016 年 5 月 13-15 日
- 3) 加藤光広: 大脳形成異常の基礎と臨床の最先端: 診断から治療へ. 第 50 回新潟小児神経学研究会: 新潟 2016 年 2 月 13 日

#### 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

## 資料1 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の症状であるが、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
- ロ 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
- ニ 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）



## 病名 中隔視神経形成異常症 / ドモルシア症候群

### I. 主要臨床症状

- 1 眼症状 (眼振・視力障害・半盲・斜視・小眼球)
- 2 下垂体機能低下症 (成長ホルモン分泌不全性低身長、中枢性甲状腺機能低下症、二次性副腎皮質機能低下症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、中枢性尿崩症)。ただし、ゴナドトロピン分泌亢進による思春期早発症状を認めることもある。

### II. 重要な検査所見

- 1 眼底検査で視神経低形成を認める
- 2 頭部MRIで、正中脳構造の異常 (透明中隔欠損、脳梁欠損、視交叉低形成) を認める。

### III. その他の所見

- 1 発達遅滞 / 知的障害

I. 1もしくはII. 1、 I. 2、 II. 2の、 から のうちの2つを満たす時、本症と診断する。I. 2の下  
垂体症状は初期には認められないことが多い。III. 1は正常から重度まで幅広い。

## 134 中隔視神経形成異常症 / ドモルシア症候群 (2016 年改訂版)

### 概要

#### 1. 概要

中隔視神経形成異常症 / ドモルシア (De Morsier) 症候群は、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。脳と眼と下垂体の3症状をきたす典型例は30%のみで、視覚障害、てんかん発作や脳性麻痺などを併発する難治性疾患である。

#### 2. 原因

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、若年出産や母胎の薬物、アルコール曝露による環境因子の影響が推測されている。多発奇形症候群の部分症状としてもみられるため、全前脳胞症や閉塞性水頭症、水無脳症、裂脳症、孔脳症の鑑別が必要である。

#### 3. 症状

視力障害や眼振で発症し、あとから成長障害などの下垂体症状を認めることが多い。視神経低形成は片側性もしくは両側性で、75%~80%の症例に認められる。下垂体機能低下は44%~81%に認められ、視床下部性と考えられている。成長ホルモン(GH)分泌不全による低身長がもっとも多く認められ、次いで甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌不全、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌不全が認められる。ACTH 分泌不全症併発例では発熱時に突然死の危険性がある。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全例に認められる。知能は正常から重度低下まで差がみられる。

#### 4. 治療法

小児眼科、小児内分泌科、小児神経科など複数の専門家による包括的な医療が必要である。視覚障害や知能障害に対する発達指導と援助が必要である。下垂体機能低下症にはホルモン補充療法が行われる。一部の症例では常染色体劣性もしくは優性遺伝形式で家族性に発症するため、遺伝相談も必要である。

#### 5. 予後

病変は非進行性である。

### 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
不明（遺伝子変異、染色体異常、先天奇形症候群など。）
3. 効果的な治療方法  
未確立（対症療法のみ。）
4. 長期の療養  
必要（先天異常で生涯持続。）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準あり。）
6. 重症度分類

以下の ~ のいずれかを満たす場合を対象とする。

視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

下垂体機能低下症を認め、ホルモン補充療法が必要な場合。ただし、成長ホルモンの補充については、小児慢性特定疾病の基準に準ずる。

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、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1 ~ 5 すべて
2 級程度	3 ~ 5 のみ
3 級程度	4 ~ 5 のみ

### 情報提供元

日本小児神経学会

昭和大学医学部 小児科学講座 講師 加藤光広

< 診断基準 >

I. 主要臨床症状

1. 眼症状（眼振・視力障害・半盲・斜視・小眼球）
2. 下垂体機能低下症（成長ホルモン分泌不全性低身長、中枢性甲状腺機能低下症、二次性副腎皮質機能低下症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、中枢性尿崩症）。ただし、ゴナドトロピン分泌亢進による思春期早発症状を認めることもある。

II. 重要な検査所見

1. 眼底検査で視神経低形成を認める。
2. 頭部MRIで、正中脳構造の異常（透明中隔欠損、脳梁欠損、視交叉低形成）を認める。

III. その他の所見

1. 発達遅滞 / 知的障害

< 診断のカテゴリー >

- 1 かつ II 2、または、II 1 かつ II 2、または、 2 かつ II 2 を満たす時、本症と診断する。
  - 2 の下垂体症状は初期には認められないことが多い。
- III 1 は正常から重度まで幅広い。

<重症度分類>

以下の ~ のいずれかを満たす場合を対象とする。

視覚障害：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満

下垂体機能低下症を認め、ホルモン補充療法が必要な場合。ただし、成長ホルモンの補充については、小児慢性特定疾病の基準に準ずる。

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、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1 ~ 5 すべて
2 級程度	3 ~ 5 のみ
3 級程度	4 ~ 5 のみ

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
- ロ 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
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

判定に当たっては以下のことを考慮する。

日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。

保護的な環境(例えば入院・施設入所しているような状態)でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。
2	精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ない

	<p>ことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</p>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <p>「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</p> <p>例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来たしやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</p>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <p>「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</p> <p>例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来たしやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</p>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <p>「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</p> <p>入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の周りの清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</p>

#### 診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

## 資料2

現在の診断病名，診断基準の妥当性の検討（メール会議）

【指定難病、小児慢性疾病の疾患名】

Q 中隔視神経形成異常症 / ドモルシア症候群と記載されていますが、いかがでしょうか。

A 透明中隔欠損を示す症例は半数程度と言われていますし、下垂体機能不全(画像としての異形成ではなく)も7割程度言われており、「様々な病態を網羅した正式名称」として何がふさわしいかは難しい問題であり、この研究の必要性の本質的なところでは日本小児神経学会用語集改訂第2版に準拠して、Septo-optic dysplasia 中隔視神経異形成症としております。

小児慢性特定疾患指定委嘱の際にはde Morsier症候群の病名も併記されていたのですが、de Morsierさんがはじめて報告したのではなく、現在は使用されなくなっていますので、混乱を避けるために省きました。

我々の研究班は「中隔視神経異形成症」で統一しています。隔視神経異形成も「中隔視神経異形成症」も同程度に用いられますが、「中隔視神経異形成」だと構造異常のみが強調されるため、疾病としての性質を表すため、「中隔視神経異形成症」を採用しています。

今後の改訂において、指定難病「中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群」および小児慢性特定疾病「中隔視神経形成異常症(ドモルシア症候群)」の病名を我々の研究班の「中隔視神経異形成症」に統一したいと考えます。

### 【診断基準の妥当性の検討】

#### 指定難病の診断基準

##### < 診断基準 >

#### I. 主要臨床症状

1. 眼症状(眼振・視力障害・半盲・斜視・小眼球)
2. 下垂体機能低下症(成長ホルモン分泌不全性低身長、中枢性甲状腺機能低下症、二次性副腎皮質機能低下症、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、中枢性尿崩症)。ただし、ゴナドトロピン分泌亢進による思春期早発症状を認めることもある。

#### II. 重要な検査所見

1. 眼底検査で視神経低形成を認める。
2. 頭部MRIで、正中脳構造の異常(透明中隔欠損、脳梁欠損、視交叉低形成)を認める。

#### III. その他の所見

1. 発達遅滞 / 知的障害

##### < 診断のカテゴリー >

- 1 かつ II 2、または、II 1 かつ II 2、または、2 かつ II 2 を満たす時、本症と診断する。
- 2 の下垂体症状は初期には認められないことが多い。

III 1 は正常から重度まで幅広い。

#### 研究班の診断基準

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)

### 【診断の問題点】

当研究班の診断基準においては脳形成異常の基準は透明中隔欠損であるが、現在の難病指定においては脳の形成異常として、透明中隔欠損または脳梁欠損または視交叉低形成のいずれかとされている。従って診断基準においては、眼症状(I-1)かつ視交叉低形成(II-2)を満たした場合にも、中隔視神経形成異常症の難病指定となる。この場合、研究班の診断基準(上述)では本症の診断には合致しない。我々の研究班では「中隔視神経異形成症」は眼症状のみではなく、透明中隔欠損という脳形成異常、下垂体機能異常を含む広い臨床病態とし、研究班での診断基準が実臨床において診断、治療に有用かつ妥当であることを一昨年、昨年の研

究で明らかにしてきた。今後このエビデンスに基づいた難病指定、小児慢性疾病の診断基準の改訂にむけ努力する必要がある。

## 臨床調査個人

134 中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群

新規  
更新

## 基本情報

受給者番号								
姓(かな)				名(かな)				
姓(漢字)				名(漢字)				
郵便番号	住所							
生年月日	西暦	年	月	日	性別	1.男	2.女	
出生市区町村								
出生時氏名(変更のある場合)	姓(かな)				名(かな)			
	姓(漢字)				名(漢字)			
家族歴	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他 続柄( )							
発症年月	西暦	年	月					
社会保障	介護認定	1.要介護	2.要支援	3.なし	要介護度	1	2	3
						5		4
生活状況								
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない		2.いづらか問題がある		3.寝たきりである			
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない		2.いづらか問題がある		3.自分でできない			
ふだんの活動	1.問題はない		2.いづらか問題がある		3.行うことができない			
痛み/不快感	1.ない		2.中程度ある		3.ひどい			
不安/ふさぎ込み	1.問題はない		2.中程度		3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる			

## 診断基準に関する事項

## A. 症状 (該当する項目に☑を記入する)

1. 眼症状 ( 眼振 視力障害 半盲 斜視 小眼球 )	1. 該当	2. 非該当	3. 不明
2. 下垂体機能低下症 成長ホルモン分泌不全性低身長 中枢性甲状腺機能低下症 二次性副 腎皮質機能低下症 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 中枢性尿 崩症	1. 該当	2. 非該当	3. 不明

## B. 検査所見

1. 眼底検査で視神経低形成を認める	1. 該当	2. 非該当	3. 不明
2. 頭部MRIで、正中脳構造の異常(以下a.~c.)を認める a.透明中隔欠損 b.脳梁欠損 c.視交叉低形成	1. 該当	2. 非該当	3. 不明

## C. その他の所見

発達遅滞/知的障害	1. 該当	2. 非該当	3. 不明
-----------	-------	--------	-------

## &lt;診断のカテゴリ&gt;

Aの1. かつBの2. を満たす
Bの1. かつBの2. を満たす
Aの2. かつBの2. を満たす



いずれにも該当しない

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

発症と経過

症状出現時期					
眼症状	西暦 年 月	内分泌症状	西暦 年 月	神経症状	西暦 年 月

重症度分類に関する事項（該当する項目に☑を記入する）

視覚障害： 良好な方の眼の矯正視力が0.3未満	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
下垂体機能低下症を認め、ホルモン補充療法が必要である	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
以下の精神保健福祉手帳診断基準における「G40 てんかん」の障害等級判定区分および障害者総合支援法における「精神症状・能力障害二軸評価」(2)能力障害評価で、次のいずれかに該当する	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
「G40 てんかん」の障害等級が1級程度で、能力障害評価1~5のいずれかを満たす 「G40 てんかん」の障害等級が2級程度で、能力障害評価3~5のいずれかを満たす 「G40 てんかん」の障害等級が3級程度で、能力障害評価4~5のいずれかを満たす	

「G40 てんかん」の障害等級判定区分

ハ、二の発作が月に1回以上ある（1級程度）
イ、口の発作が月に1回以上ある、またはハ、二の発作が年に2回以上ある（2級程度）
イ、口の発作が月に1回未満、またはハ、二の発作が年に2回未満である（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 ロ. 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 ニ. 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

「精神症状・能力障害二軸評価」 (2)能力障害評価

1. 精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る
2. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける
3. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする
4. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する
5. 精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない

人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	1. あり					
開始時期	西暦 年 月			離脱の見込み		1. あり 2. なし
種類	1. 気管切開孔を介した人工呼吸器 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器					
施行状況	1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 現在は未施行					
生活状況	食事 整容 入浴 階段昇降 排便コントロール	自立 介助 自立 能 自立 能 自立	部分介助 部分介助/不可 部分介助/不可	全 不	車椅子とベッド間の移動 トイレ動作 歩行 着替え 排尿コントロール	自立 軽度介助 部分介助 全介助 自立 軽度介助 部分介助 全介助 自立 部分介助 全介助 自立 部分介助 全介助

		能 自立 部分介助 全 介助		
--	--	----------------------	--	--

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ( )
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日
自筆または押印のこと	

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。  
(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成 27 年 5 月 13 日健発 0513 第 1 号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

資料4

眼科医が診療中のSODスペクトラム調査

目的：SODはその80%に視神経低形成を伴うため、初診医が眼科医である可能性が高い疾患である。しかしながらSODはまれな疾患であるため、眼科医にとっては認知度の低い疾患でもある。眼科医が把握しているSODあるいはSOD類縁疾患の頻度と程度について明らかにする。

【眼科医が診療中のSODスペクトラム・アンケート調査】

- |           |                   |        |          |          |       |    |
|-----------|-------------------|--------|----------|----------|-------|----|
| 1         | 障害手帳の有無：          | 視覚     | 肢体       | 知的       | 申請中   | 不明 |
| 2         | 小児慢性疾病認定の有無：      | あり     | なし       | 申請中      | 不明    |    |
| 3         | 紹介者：              | 眼科医    | 小児科医     | 紹介なし     |       |    |
| 他（自由記載）   |                   |        |          |          |       |    |
| 4         | 初診時年齢：            | 年      | か月       |          |       |    |
| 5         | SOD診断時年齢：         | 年      | か月       |          |       |    |
| 6         | 性別：               | 男      | 女        |          |       |    |
| 7         | 家族歴：              | あり     | なし       | 不明       |       |    |
| 8         | 周産期異常：            | あり     | なし       | 不明       |       |    |
| 9         | 遺伝子異常：            | あり     | なし       | 不明       |       |    |
| 10        | 母体因子：             | あり     | なし       | 不明       |       |    |
| 11        | 併発奇形：（眼、脳、内分泌以外）： | あり     | なし       |          |       |    |
| 12        | 右眼球）：             | 無眼球    | 小眼球      | 正常       |       |    |
| 13        | 左眼球）：             | 無眼球    | 小眼球      | 正常       |       |    |
| 14        | 右視神経：             | 低形成    | 萎縮       | 正常       |       |    |
| 15        | 左視神経：             | 低形成    | 萎縮       | 正常       |       |    |
| 16        | 右視力：              | 光覚     | 手動弁～0.01 | 0.02～0.3 | 0.3以上 | 不明 |
| 17        | 左視力：              | 光覚     | 手動弁～0.01 | 0.02～0.3 | 0.3以上 | 不明 |
| 18        | 右）その他の眼所見：        | （自由記載） |          |          |       |    |
| 19        | 左）その他の眼所見：        | （自由記載） |          |          |       |    |
| 20        | 初発症状：             | 発達遅延   | てんかん     | 不明       |       |    |
| 21        | 診断：               | 知的障害   | 脳性まひ     | てんかん     | 自閉症   | 不明 |
| 22        | 行動異常：             | 多動     | 自閉       | 自傷       | 睡眠障害  |    |
| その他（自由記載） |                   |        |          |          |       |    |
| 23        | 発達知能レベル：          | 正常     | 境界       | 軽度       | 中等度   | 重度 |
| 24        | 運動機能：             | 正常     | 走る       | 独歩       | 支持歩行  | 独坐 |
| 25        | 透明中隔：             | 欠損     | 嚢胞       |          |       |    |
| その他（自由記載） |                   |        |          |          |       |    |
| 26        | 脳梁：               | 正常     | 不明       |          |       |    |
| 26        | 脳梁：               | 欠損     | 菲薄化      | 肥厚       |       |    |
| その他（自由記載） |                   |        |          |          |       |    |
| 27        | 内分泌学的初発症状：        | 呼吸障害   | 低血糖      | 黄疸遷延     | 多飲・多尿 |    |
| その他（自由記載） |                   |        |          |          |       |    |
| 28        | 下垂体所見：            | 正常     | 異常（所見記載） |          |       | 不明 |

ご協力ありがとうございました。

先天性中枢性甲状腺機能低下症の概数調査  
過去10年以内に出生した症例が対象です。

症例識別番号 [ @#\$- \_\_\_\_\_ ]

[ 最初の3文字は貴施設の番号です。ハイフン以下に、貴施設固有の患者番号を設定してください。カルテ番号や生年月日など、個人を特定できる可能性のあるものを避けてください。]

調査対象の適格性確認（ひとつでも該当しないものがあれば、調査の対象外です）

[ \_\_\_\_\_ ] 先天性中枢性甲状腺機能低下症である。

[ \_\_\_\_\_ ] 視床下部性または下垂体性の甲状腺機能低下症

[ \_\_\_\_\_ ] 脳腫瘍や頭部外傷など、明らかに後天性の原因があるものを除く。

[ \_\_\_\_\_ ] 他の下垂体性ホルモン分泌不全の合併の有無は問わない。

[ \_\_\_\_\_ ] 甲状腺ホルモン値に比して、TSH値が不相応に低値  
(負荷試験は必須ではありません)

[ \_\_\_\_\_ ] 低出生体重児の低(F)T4血症(一過性のもの)は除く。

以上すべてを満たすものを、中枢性甲状腺機能低下症とする。したがって、口蓋裂に伴う汎下垂体機能低下症や、septo-optic dysplasiaも含まれます。]

[ \_\_\_\_\_ ] 現在も甲状腺ホルモン剤により治療中で、一過性のものではない。

患者背景

生年月日 [ 西暦 \_\_\_\_\_ ] 年 [ \_\_\_\_\_ ] 月 [ \_\_\_\_\_ ] 日

性別 [ 男、 女 ]

在胎週数 [ 在胎 \_\_\_\_\_ 週 \_\_\_\_\_ 日 ]

出生時体重 [ \_\_\_\_\_ g ] 出生時身長 [ \_\_\_\_\_ cm ] 頭囲 [ \_\_\_\_\_ cm ]

分娩様式 [ 頭位自然、 骨盤位経膈、 帝王切開、 その他 ( \_\_\_\_\_ ) ]

新生児仮死 [ なし、 あり ]

病的な黄疸 [ なし、 あり ]

出生地 [ \_\_\_\_\_ ] 県 [ \_\_\_\_\_ ] 市

甲状腺疾患の家族歴 [ なし、 あり ( \_\_\_\_\_ ) ]

中枢性甲状腺機能低下症の診断の端緒

[ \_\_\_\_\_ ] マスクリーニングの結果により診断に至った。

[ マスクリーニングのデータがお分かりであればご記入下さい。

採取日: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 TSH \_\_\_\_\_ □ IU/mL, FreeT4 \_\_\_\_\_ ng/dL

採取日: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 TSH \_\_\_\_\_ □ IU/mL, FreeT4 \_\_\_\_\_ ng/dL

採取日: \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 TSH \_\_\_\_\_ □ IU/mL, FreeT4 \_\_\_\_\_ ng/dL ]

[ \_\_\_\_\_ ] 臨床症状により受診し、診断に至った。[ 状況を詳述下さい \_\_\_\_\_ ]

.....

..... ] マスクリーニング情報

甲状腺に関する新生児マスクリーニングの採血を行ったのは

[ \_\_\_\_\_ ] 甲状腺ホルモン剤の投与前

[ \_\_\_\_\_ ] 甲状腺ホルモン剤の投与後

甲状腺に関する新生児マスクリーニングの結果は

[ \_\_\_\_\_ ] 異常なかった(要再検査や要精密診査、とはならなかった)

[ \_\_\_\_\_ ] FT4低値で再検査したが、再検査では正常だった。

[ \_\_\_\_\_ ] FT4低値で再検査となり、再検査でも低値で、要精密診査となった。

[ \_\_\_\_\_ ] その他(状況を記載してください \_\_\_\_\_ )

初診時(初めて甲状腺機能を検討した時)の症状

日時:[ 西暦 \_\_\_\_\_ ] 年 [ \_\_\_\_\_ ] 月 [ \_\_\_\_\_ ] 日

身長 [ \_\_\_\_\_ ] cm, 体重 [ \_\_\_\_\_ ] kg, 頭囲 [ \_\_\_\_\_ ] cm

ショック	活気低下	哺乳不良	末梢循環不全	体重増加不良
[ あり, なし ]	[ あり, なし ]	[ あり, なし ]	[ あり, なし ]	[ あり, なし ]
成長障害	低血糖	発達遅滞	クレチン顔貌	病的黄疸
[ あり, なし ]	[ あり, なし ]	[ あり, なし ]	[ あり, なし ]	[ あり, なし ]
臍ヘルニア	腹満	巨舌	便秘	小陰茎 (男児)
[ あり, なし ]	[ あり, なし ]	[ あり, なし ]	[ あり, なし ]	[ あり, なし ]

その他特記する症状

[ なし, あり ( \_\_\_\_\_ ) ]

骨成熟の評価 [ なし, あり ]

ありの場合、以下もお願いします。

評価方法 [ 大腿骨遠位, 手根骨 ]

具体的な結果 [ \_\_\_\_\_ ]

甲状腺機能に関する情報

A) 治療開始直近のデータ ( 1 )

			採取日		
TSH	<input type="checkbox"/> IU/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
PRL	ng/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
Free T3	pg/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
Free T4	ng/dL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
T3	ng/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
T4	<input type="checkbox"/> g/dL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
TBG	<input type="checkbox"/> g/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
甲状腺自己抗体					
抗TPO抗体	U/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
抗TG抗体	U/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
他 [ _____ ]	[ _____ ]	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
甲状腺以外のホルモン					
ACTH	pg/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
Cortisol	<input type="checkbox"/> g/dL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
LH	mIU/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
FSH	mIU/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
IGF-1	ng/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			
IGFBP-3	<input type="checkbox"/> g/mL	西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日			

B) TRH負荷試験

[ \_\_\_\_\_ ] 未実施

[ \_\_\_\_\_ ] 実施

施行日 [ 西暦 \_\_\_\_\_ ] 年 [ \_\_\_\_\_ ] 月 [ \_\_\_\_\_ ] 日

施行状況

- [ ] 甲状腺ホルモン投与開始前に実施  
 [ ] 一定期間休薬して実施。( ) 日間休薬した。  
 [ ] 甲状腺ホルモンの投与は継続した状態で実施

結果：投与量 [ ] □g/kg, [ 静注, 筋注 ]

	0 min.	_____ min.	_____ min.	_____ min.	_____ min.	_____ min.	_____ min.
TSH	[血清, 濾紙血]						
PRL	[血清, 濾紙血]						
FreeT3	[血清, 濾紙血]						
FreeT4	[血清, 濾紙血]						

C) 現在（もしくは最終観察日）の甲状腺機能 [ 西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日 ]

現在の身長 [ \_\_\_\_\_cm ] 体重 [ \_\_\_\_\_kg ]

チラーチンS投与量 [ \_\_\_\_\_□g/日 ]

甲状腺機能検査値

TSH [ \_\_\_\_\_ ] □IU/mL, Free T3 [ \_\_\_\_\_ ] pg/mL, Free T4 [ \_\_\_\_\_ ] ng/dL

T3 [ \_\_\_\_\_ ] ng/mL, T4 [ \_\_\_\_\_ ] □g/dL,

甲状腺以外の内分泌機能に関する情報

[ ] 中枢性甲状腺機能低下症以外の内分泌異常はない

[ ] 他の下垂体ホルモンの分泌低下を伴っている

その場合、分泌が低下していると考えられる内分泌系をチェックしてください。

( ) GH-IGF1系 ( ) CRH-ACTH-コルチゾール系

( ) LHRH-LH/FSH-性腺系 ( ) AVP (ADH)

( ) 性早熟を伴っている

[ ] 検査前、など

画像検査の情報

A) 甲状腺の画像検査の実施の有無

[ ] 超音波検査 ( 所見 )

[ ] CT ( 所見 )

[ ] <sup>123</sup>Iシンチグラム ( 所見 )

[ ] Tcシンチグラム ( 所見 )

[ ] その他 ( 所見 )

B) 中枢神経系の画像検査の有無

[ ] MRI：実施日 西暦\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

視床下部-下垂体部の所見

..... )

その他 大脳半球・視神経など脳奇形 の所見

..... )

合併症および精神運動発達に関する情報

A) 身体的合併症および先天性合併症の有無

[ ] なし

[ ] あり ( 内容..... )

B) 精神運動発達

発達の遅れ

[ なし, あり, 不明 ]  
頭定 [ \_\_\_\_ ] ヶ月 座位 [ \_\_\_\_ ] ヶ月 独歩 [ \_\_\_\_ ] ヶ月 初語 [ \_\_\_\_ ] ヶ月  
運動機能  
( 寝たきり 座れる 歩行障害 歩ける 走れる その他 [ \_\_\_\_ ] )  
就学状況  
( 就学前 訪問教育 養護学校 障害児学級 通常学級 その他 [ \_\_\_\_ ] )  
最新のIQ/DQ  
実施日: 西暦 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日  
検査名 [ \_\_\_\_ ]  
結果 [ \_\_\_\_ ]

#### 転帰

- [ ] 現在も通院・治療中  
[ ] 死亡(死因と死亡時年齢: \_\_\_\_\_ )  
[ ] ドロップアウト(通院の中断)  
[ ] 転院(転院先: \_\_\_\_\_ )  
[ ] その他( \_\_\_\_\_ )

御協力頂きありがとうございました。

電子メールアドレス記載欄 [ \_\_\_\_\_ ]

## II . 分担研究報告



研究要旨

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

（診断基準）

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

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

透明中隔欠損を認める

下記の内分泌異常を認める

視神経低形成（片側性もしくは両側性）を認

める

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

内分泌学的診断基準

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

A 臨床症状

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

B 内分泌検査

下記のいずれかあるいは複数の合併を認める

1. 成長ホルモン分泌低下(注5)
2. 甲状腺刺激ホルモン分泌低下(注5)

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

《倫理面への配慮》

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

C. 研究結果

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

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

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

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

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

(表)

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

#### D. 考察

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

現在のところ、透明中隔の形成異常がなくても、視神経低形成と内分泌異常の二つがみられれば SOD の診断基準には合致する。同様に、視神経の異常がなくても、本調査でみられた 1 例のように内分泌異常と透明中隔欠損で診断に至ったものもある。今回、透明中隔欠損を認めながらも視神経異常も内分泌徴候もないために診断基準に合致せず削除した症例が 1 例あるが、今後内分泌異常があきらかになってくる可能性がある。当研究班が前年度に行ったわが国における SOD の過去の報告調査 135 例のなかにも、画像所見では、透明中隔欠損など脳正中構造異常を認めない症例が 12 例報告されており、病名との不一致が認められた。その多くは眼症状と内分泌症状の二徴候から診断されており、透明中隔欠損を認めない場合でも、原因や病態が明らかにされていない現状では、三徴候のうち二徴候を診断基準とするのもやむを得ない、との当研究班の報告を裏付ける結果となった。各症例をみていくと、今回 14 の施設が調査に協力してくれたが、透明中隔欠損と視神経低形成の存在を診断の必須条件にしている施設とそうでない施設があるように見受けられた。

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

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

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

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

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

#### E. 結論

SOD およびその関連疾患は疾患のバリエーションが広いが、重篤な視力障害を持つものが多い。SOD の患者は眼科医と小児神経科、小児内分泌科医との連携のもとに、長期にわたる包括的な関与が必要である。

調査協力機関（あいうえお順）

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

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 総説

### 2. 学会発表

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

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

## A 研究目的

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

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

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

## B. 研究方法

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

## C. 研究結果

3施設、29名について内分泌学的検討 画像検討を行った。

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

生児マスキングの行われる5日目から結果がでる10日目に診断されている。

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

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

## D. 考案

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

## E. 結論

先天性甲状腺機能低下症のFT4マスキングによりSODが早期発見できる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

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

## 2. 学会発表

1. 田島敏広 マスクリーニングでみつかる先天

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

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

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

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



### III．研究成果の刊行に関する一覧表



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

発表者氏名	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	脳形成異常	福島義光、櫻井晃洋	遺伝カウンセリングマニュアル改訂第3版	南江堂	東京	2016	96-97
川村孝	臨床研究の教科書	川村 孝	臨床研究の教科書	医学書院	東京	2016	

### 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
Fukumura S, <u>Kato M</u> , Kawamura K, Tsuzuki A, Tsutsumi H	A Mutation in the Tubulin-Encoding <i>TUBB3</i> Gene Causes Complex Cortical Malformations and Unilateral	Child Neurology Open	3	1-3	2016
Kobayashi Y, Magara S, Okazaki K, Komatsubara T, Saitsu H, Matsumoto N, <u>Kato M</u> , Tohyama J	Megalencephaly, polymicrogyria and ribbon-like band heterotopia: A new cortical malformation.	Brain Dev	38	950-953	2016
Suga A, Mizota A, <u>Kato M</u> , Kuniyoshi K, Yoshitake K, Sultan W, Yamazaki M, Shimomura Y, Ikeo K, Tsunoda K, Iwata T	Identification of Novel Mutations in the LRR-Cap Domain of <i>C21orf2</i> in Japanese Patients With Retinitis Pigmentosa and Cone-Rod Dystrophy.	Invest Ophthalmol Vis Sci	57	4255-4263	2016
Tsutsumi M, Yokoi S, Miya F, Miyata M, <u>Kato M</u> , Okamoto N, Tsunoda T, Yamasaki M,	Novel compound heterozygous variants in <i>PLK4</i> identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and	Eur J Hum Genet	24	1702-1706	2016
加藤光広	【胎児脳形成障害の診断における最新の知見】脳形成障害の分子診断.	京都府立医科大学雑誌	125	253-260	2016
Nshigaki S, Hamazaki T, Fujita K, Morikawa S, <u>Tajima T</u> , Shintaku H.	A Japanese Family with Central Hypothyroidism Caused by a Novel <i>IGSF1</i> Mutation.	Thyroid	26	1701-1705	2016
Hashimoto S, Kawado M, <u>Kawamura T</u> .	Effect of non-response bias on estimates of the numbers of patients with intractable diseases based on nationwide epidemiological surveys of Japan.	Fujita Medical Journal	2	55-58	2016