

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～28年度 総合研究報告書

研究代表者 加藤 光広

平成29（2017）年 3月

目次

| | | |
|------|------------------------------------|-------|
| I. | 序文 ----- | 2 |
| II. | 研究班構成員名簿 ----- | 3 |
| III. | 総合研究報告書 ----- | 4 |
| | 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 | |
| | 昭和大学医学部小児科学講座・講師 | |
| | | 加藤 光広 |
| IV. | 分担研究報告書 ----- | 1 3 |
| | 1. 中隔視神経異形成症の調査計画における疫学的留意点 | |
| | 川村 孝----- | 1 4 |
| | 2. 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----- | 1 7 |
| | 3. 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----- | 2 0 |
| V. | 添付資料----- | 2 2 |
| VI. | 研究成果の刊行に関する一覧 ----- | 4 6 |

序文

平成26-28年度の3年間厚生労働科学研究費補助金による難治性疾患等政策研究事業「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」班の研究代表者を担当させていただきました。本研究におきまして「中隔視神経異形成症」の難病指定をうけ、本研究班では中隔視神経異形成症(SOD)の実態を把握することにより、診断基準・重症度分類の作成を国民に提示することを目標としています。1年目に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い、小児眼科、小児神経、小児内分泌の専門家による診断基準・重症度分類を作成いたしました。2年目ではさらに過去に国内で報告された症例の診療科責任者に疫学調査をおこない、現行の診断基準と重症度分類の妥当性の検討し、診断基準については概ね妥当と考えられました。重症度分類では軽症の取り扱いに改善すべき点が存在することを明らかにすることができました。3年目においては、SOD患者レジストリー、眼科の見逃し例の原因を検証し、診断基準の妥当性の再評価、内分泌学的早期診断法を検証しました。また今後の「中隔視神経異形成症」の診断、治療における問題点を明らかにしました。この疾患における医療の発展、展開につながる知見を見いだすことができ、ご一読、ご批判いただければ幸いです。

平成26年度には滑脳症親の会との合同シンポジウムを浜松市で開催させていただき、患者様、親との交流の足場もできました。また広く一般医家や専門医にも理解していただける難病情報センターホームページを作成し、この分野の啓蒙活動に多少とも貢献できたのではないかと考えております。

最後に本研究班の研究目標の達成に向けてご尽力いただいた研究分担者、研究協力者の皆様、疫学調査にご協力いただいた多くの全国の先生方に心から感謝申し上げます。また御指導いただきました厚生労働省ならびに国立保健医療科学院の関係者の皆様にも深謝いたします。

平成29年3月

「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
研究代表者 昭和大学医学部小児科学講師 加藤 光広

II 研究班構成員名簿

| 区分 | 氏名 | 所属等 | 職名 |
|-------|---|---|---|
| 研究代表者 | 加藤 光広 | 昭和大学医学部小児科学講座 | 講師 |
| 研究分担者 | 川村 孝 佐藤 美保 田島 敏広 | 京都大学健康科学センター 浜松医科大学 眼科 自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科 | 教授 准教授(病院教授) 教授 |
| 研究協力者 | 林 思音 根岸貴志 仁科幸子 白石秀明 久保田雅也 遠山 潤 川脇 壽 温井めぐみ 伊達木澄人 塩濱 直 沼倉周彦 中村和幸 | 山形大学医学部 順天堂大学医学部 国立成育医療研究センター 北海道大学大学院医学研究科 国立成育医療研究センター 国立病院機構西新潟中央病院 大阪市立総合医療センター 小児医療センター 大阪市立総合医療センター 小児医療センター 長崎大学病院 千葉大学大学院医学研究院 山形大学医学部 山形大学医学部 | 助教 准教授 医員 講師 医長 部長 部長 医長 講師 助教 講師 病院助教 |
| 連携研究者 | 日本小児神経学会研究 支援委員会 吉良龍太郎 | 福岡市立こども病院・感染症センター | 部長 |

III 総合研究報告書

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。統一された診断基準はなく、難治性疾患である一方、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。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、小児眼科、小児神経、小児内分泌の専門家により SOD の診断基準と重症度分類を作成した。

さらに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当面妥当と思われた。

我々の調査では患者毎に症状と重症度に違いが認められることが明らかになった。3 年目においては、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細かく検証した。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。従って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、今後改訂する必要がある。

指定難病名と本研究班の病名が異なっているため、今後中隔視神経異形成症に統一することが望ましい。さらに難病指定の診断基準と本研究班の診断基準が若干異なっているため、今後の検討が必要である。

A. 研究目的

1) 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。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ことを目的とした。

2) 平成26年度の成果は平成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。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、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した。

3) 研究代表者は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。最終年度においては、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再度検証した。

4) 現在の指定難病における病名、診断基準、小

児慢性疾病の診断の手引きと本研究班で作成した診断基準の差異を検証した。

B. 研究方法

1) 初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、次年度以降に層化無作為抽出による疫学調査につなげられるようにした。

文献調査

使用データベースシステム：医中誌

検索用語：septo-optic dysplasia or septo-optic dysplasia or 中隔視神経形成異常症 or 中隔視神経異形成 or de Morsier

検索対象年月日：2014年8月2日までの報告例。
絞り込み条件：なし

EndNote™で文献整理後に、excel™ファイルにデータを移行し、文献資料(pdf)はDropbox™のファイル共有機能を用いて研究分担者と研究協力者のみがアクセスできるようにした。

疫学調査用の調査項目選定は、各科共通する基本事項の他に、神経徴候、神経画像所見、内分泌徴候、眼症状について複数の項目を設定し、眼・内分泌・神経以外の症状については、自由記載として中隔視神経異形成症の辺縁群も広く拾えるようにした。

ケースシリーズで得られた知見をもとに診断基準と重症度分類を作成し、日本小児眼科学会、日本小児神経学会、日本小児内分泌学会に認可申請を行う。

患者会と連携し公開シンポジウムを開催し、疾患の理解を得るとともに、ホームページ作成を通して、患者とのコミュニケーションを広げる。

2) 昨年度の調査で明らかにされた過去の報告症例から、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。

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。

3) 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。

4) この2年間のデータを基に本研究班内のメール会議で本研究班、指定難病の病名、診断基準の改訂の必要性を検討した。

《倫理面への配慮》

1), 2)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」に則り、平成26年10月20日(受付番号278)に、山形大学医学部倫理審査委員会において倫理審査を受け、承認を受けた。

3) 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

1) 文献調査検索結果：該当件数 160件
160件を抽出し最終的に93文献の135症例を解析した。診療科は小児科からの報告が多いが、眼科、内科、放射線科など多岐にわたっていた。性差は認められなかった。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、記載のある24家系については、

平均25.9歳(14-41歳)であった。22例に口唇裂/口蓋裂、小陰茎などの併発奇形を認めた。神経徴候の記載は57例で、平均3歳4か月に発症していた。神経徴候の初発症状は、視覚症状が35例ともっとも多く、発達遅滞と痙攣発作がそれぞれ13例であった。発達/知能の記載がある52例中、正常は19例、境界・軽度は10例、中等度以上が23例であった。運動機能は21例が正常で常時臥床は6例のみであったが、不明が93例と多かった。てんかん発作は24例で認められ、てんかん発作が認められない症例は41例であった。画像所見では、透明中隔欠損を65例に、脳梁欠損を19例に認めたが、透明中隔に異常のない症例が16例あり、うち12例は脳梁を含む脳正中構造にも異常を認めなかった。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、非併発例は31例であった。

以上の結果を基に、班員間で検討し、診断基準と重症度分類を作成した(資料1)。2015年2月18日付けで日本小児神経学会ホームページの会員限定サイトに診断基準と重症度分類が掲載された(資料2)。日本小児内分泌学会、日本小児眼科学会および日本眼科学会にはおいても承認された。

患者、家族、患者会や一般市民への情報提供として、当班の研究内容(佐藤美保：小児の眼科診察、加藤光広：脳形成異常の最新医学知識、遠山潤：脳形成異常とてんかん)を、中隔視神経異形成症を含む脳形成障害の患者団体である滑脳症親の会の定例会との合同シンポジウム(浜松)において報告し、患者相談会(集団と個別)を行った。

2) 30施設(回収率30%)から返事あり、28施設51例の回答について検討した。

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。

41 例には妊娠中明らかなエピソードはなかった。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。

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。

これらの情報を基に、中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類を改訂した(資料 3)。同時に難病情報センターホームページに診断基準と重症度分類を小児慢性疾病との整合性をとりつつ作成した(資料 4)。

3) 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。

4) 指定難病病名は「中隔視神経形成異常症/ドモルシア症候群」であるが、本研究班の病名は「中隔視神経異形成症」である。今後の統一が望ましい(資料 5)。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。今後はこの3年間の研究を通じてのエビデンスに基づき透明中隔欠損に統一してゆくのが望ましい。また臨床個人調査表に若干の修正を加えた(資料6)。

D. 考察

1) 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い、中隔視神経異形成症として国内の報告は135例が確認された。神経徴候の初発症状は視覚症状がもっとも多く、眼科との連携が重要である。知能は正常から最重度知的障害まで幅が広いが、正常もしくは中等度以上の知的障害に二極化している傾向が認められた。運動機能も正常から常時臥床まで幅広く、眼以外の神経症状を伴わない1歳以上の症例が8例報告されており、診断基準の作成に際して、必ずしも神経症状を伴う必要はないと考えられた。神経の重症度は正常から重症心身障害まで幅広く、眼症状以外の神経症状は非特異的なものが多く、知能障害や運動障害、てんかん発作などの神経症状は重症度の判定には使用可能であっても、診断基準とすることは困難である。その一方、画像所見は透明中隔欠損が比較的特異的な所見で専門家以外にもわかりやすいため、「透明中隔欠損を認める」ことを神経学的な診断基準の項目とした。

画像所見では、透明中隔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いる。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考えられた。

2) 神経症状の幅は正常から大島分類1の重症児まで幅広く、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。

重症例は神経症状が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。

3) 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。

E. 結論

1) 中隔視神経異形成症の診断基準と重症度分類を作成した。

2), 3) 初年度に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、重症度分類に関しては改訂が望ましい。

4) 病名は中隔視神経異形成症とし、今後の難病指定の診断基準においても、本研究班の診断基準を採用することが望ましい。

G. 研究成果発表

1. 論文発表

原著

1. Nakamura K, Kato M, Tohyama J, Shiohama T, Hayasaka K, Nishiyama K, Kodera H, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Matsumoto N, Saito H: *AKT3* and *PIK3R2* mutations in two patients with megalencephaly-related syndromes: MCAP and MPPH. *Clin Genet* 85:396-8,2014.
2. Leventer RJ, Jansen FE, Mandelstam SA, Ho A, Mohamed I, Sarnat HB, Kato M, Fukasawa T, Saito H, Matsumoto N, Itoh M, Kalnins RM, Chow CW, Harvey AS, Jackson GD, Crino PB, Berkovic SF, Scheffer IE: Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia* 55:e22-6,2014.
3. 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.
4. Kato M. Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias. *Front Neurosci* 9:e1-8, 2015.
5. 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.
6. 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.
7. 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 *NF1A* causes brain malformation and urinary tract defects. *Human Genome Variation* 2:15007, 2015.
8. 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.
9. Nakashima M, Saito 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. 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.
11. 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.
12. 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.
 13. 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.
 14. Nakajima J, Okamoto N, Tohyama J, Kato M, Arai H, Funahashi O, Tsurusaki Y, Nakashima M, Kawashima H, Saito 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.
 15. 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* 3:e1-3,2016
 16. Kobayashi Y, Magara S, Okazaki K, Komatsubara T, Saito H, Matsumoto N, Kato M, Tohyama J: Megalencephaly, polymicrogyria and ribbon-like band heterotopia: A new cortical malformation. *Brain Dev* 38:950-953, 2016
 17. 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

総説

1. 加藤光広: 外性器異常を伴う X連鎖性滑脳症. 神経症候群(第2版)(IV) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:111-4,2014.
2. 加藤光広: Miller-Dieker 症候群. 神経症候群(第2版)(IV) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:108-10,2014.
3. 加藤光広: 古典型滑脳症(無脳回・厚脳回・皮質下帯状異所性灰白質). 神経症候群(第2版)(IV) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪: 日本臨牀社:104-7,2014.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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

3. 学会発表

1. Kato M: Interneuronopathies and genetics of the epileptic encephalopathies. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress: Singapore, August 7-10, 2014 (invited lecture)
2. Nobuhiko Okamoto, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Mitsuhiro Kato, Shinji Saitoh, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki: Next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. European Society of Human Genetics 2014: Milan, Italy May 31 - June 3, 2014

3. Naoko Ishihara, Setsuri Yokoi, Hiroyuki Yamamoto, Jun Natsume, Makiko Tsutsumi, Tamae Ohye, Mitsuhiro Kato, Shinji Saito, Hiroki Kurahashi: Two cases of lissencephaly with marked hydrocephalus caused by *TUBA1A* mutation. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego, CA October 18-22, 2014
4. Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki, Shinji Saitoh: Truncating mutation of *NF1A* causes a brain malformation and urinary tract defect. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego, CA October 18-22, 2014
5. 加藤光広：脳形成異常の分子病態と臨床．第56回日本小児神経学会学術集会 教育講演：浜松 2014年5月29-31日(招待講演)
6. 加藤光広：次世代シーケンス技術を用いた小児神経稀少難病研究の現状と今後．第117回日本小児科学会学術集会：名古屋 2014年4月11-13日(招待講演)
7. 加
8. 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)
9. 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)
10. 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

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

IV 分担研究報告書

研究要旨

中隔視神経異形成症の診断基準の作成と有病実態の調査を行うに当たって、文献調査で疾患の臨床像を掴み、それをもとに調査票を作成して症例を収集することとした。その際の留意事項を疫学的な観点から整理した。また新しい倫理指針に照らして倫理的妥当性を確認した。

A. 研究目的

本研究班は中隔視神経異形成症の診断基準の作成と有病実態の調査を行うことを使命とするが、調査に当たって疫学的な観点から留意事項をまとめた。

B. 研究方法

本研究班では中隔視神経異形成症の実態調査を行うことを計画している。調査には疫学的妥当性を確保する必要があり、種々の疫学研究を行ってきた経験に基づき、助言を行った。

（倫理面への配慮）

方法論に関する一般的な助言を行うもので、個人情報を取り扱わないため、特に倫理的問題点は発生しない。

C. 研究結果

1. 全体計画について

患者数とその基本的臨床像を把握するため、全国疫学調査マニュアル（第2版）に基づく標準的な全国疫学調査を行うことを企図したが、研究班に配分される研究費が申請額より大きく減額されたため、調査の実施が困難となった。

それに変わるものとして、以下の諸調査を立案した。

- (1) 文献を調査して疾患の臨床像を把握する。
- (2) 種々のネットワークを活用して、本邦症例の臨床像を探查する。
- (3) 全国レベルで症例を集積し、ケース・シリーズとして分析する。

2. 文献調査について

文献調査を行うに当たって以下のことを確認した。

(1) 調査項目は人口学的な特性と臨床医学的な所見を中心とする。

(2) 探査的な調査であるため、中隔視神経異形成症を構成する要素を少し広めにとる。

(3) 記載方法は、あり/なし/不明のほか、要素ごとのありようのバリエーションについて文字で記載する欄を設ける。

(4) 特記事項がなければ空欄も可とする。

(5) 収集された情報から診断基準作成に必要な要素を抽出する。

3. 調査票について

症例探查ならびに症例集積に用いる調査票の作成にあたって以下に注意することとした。

(1) 基幹症状・所見はあらかじめ回答肢を準備しておき、それ以外の情報も書いてもらえるよう自由記載欄を設ける。

(2) 国の難病対策のための調査研究であるため、単に症状や医学的所見だけでなく、「どのようなケアを必要としたか」「経済・社会面を含めてどのようなことに困難を感じたか」も調査する。

(3) 調査票作成に関する一般的留意事項

欠損が多いと集計に使用できないので、大半の症例で回答が得られるものとする。

すべての質問に「その他（ ）」と「不明」を用意し、その回答において特定の事項の記載が多ければ、独立した項目として集計する。

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

枝分かれしていく質問は、一瞥してそれがわかるよう、上手に階層構造を見せる。

複数回答を認める場合は、「複数回答可」

と明示する。

回答内容に疑問を感じた場合は、回答者に電話やメールで照会をかける。

(4) 解析に用いる統計手法

数値回答の場合は、平均値や中央値などの代表値、もしくは異常者の割合とする。

カテゴリー選択の場合は、カテゴリー別頻度とする。

数値回答であっても、回答の分布パターンでデータの取扱い方は変わる。

(5) 回答に多様性がないと(すなわち、ある程度ばらつきがないと)解析はできない。

4. 診断基準について

所定の調査の結果がまとまった段階で班員の意見に基づいて SOD の診断基準と重症度分類をまとめ、学会のウェブサイトに掲載するにあたり、以下のことを確認した。

(1) 研究班の提案(暫定案)が、学会として公認されたものかを明確にする。

(2) 日付と組織名を記載する。

5. 倫理審査について

調査事業の倫理審査について、平成 27 年 4 月 1 日に施行される『ヒトを対象とした医学系研究に関する倫理指針』に基づき、以下の確認を行った。

(1) 文献調査については、すでに公表済みの資料のみの研究なので、倫理指針の適用外となる。したがって倫理審査は不要である。

(2) 新たに行うケース・シリーズは、対象者の代表性もなく、(簡単な数量処理を行うとしても)厳密には疫学研究(量的研究)ではなく病態記述が中心の質的研究に該当する。

(3) ケース・シリーズは既存の資料からデータを得るのみの研究で、侵襲も介入もないため、迅速審査でよいとされている。

(4) 研究の本質部分(研究の計画、運営、分析、論文執筆など)に関わる人は研究者に該当し、その研究者は倫理審査を受けることとされている。ただし、本研究は主任研究者でも迅速審査で済むものであり、分担研究者は主任研究者のもとでデータ解析を分担するにとどまり、各分担研究者が主体的に対象者に接して観察を行ったり、カルテをレビューして情報を得たりするわけではないので、各施

設の倫理委員会の負担も考えて、主任研究者のところで一括して倫理審査を受けることで足りると思われる。

(5) 調査対象となる医療機関等においては、基準に該当する症例の情報を提供するのみであって業務性(反復して行う意思)はないため、本研究の研究者には該当せず、したがって倫理審査も不要である。ただし、情報の提供に関してそれぞれの医療機関等の長が当該情報提供を知っておく必要がある。

D. 考察

本研究班の当初の研究計画では、本研究のスポンサーである厚生労働省の要請に基づき、全国疫学調査を行うことになっていた。しかし、全国レベルの調査には、郵送費や印刷費など相当額を必要とするため、それに足る研究費の配分が不可欠である。この点について、厚生労働省の担当官に口頭で申し入れを行った。

本研究班の調査においては少し広めに症例を拾い上げ、診断基準の作成において包含・除外基準の線引きに役立つよう配慮した。

調査票の作成に当たって、集計が容易であること、また疾患の新しい構成要素も拾えることに留意した。探査的な調査では、質的研究の要素を取り込むことが重要と思われる。

平成 26 年 12 月に、現行の『疫学研究に関する倫理指針』と『臨床研究に関する倫理指針』が統合され、あらたに『人を対象とした医学系研究に関する倫理指針』が公布された。またその運用の手引きとするため、平成 27 年 2 月に同指針の『ガイダンス』も公表された。本研究班の調査計画も、新統合指針を視野に入れて作成したため、27 年度以降の調査においても倫理的配慮は十分であると思われる。

E. 結論

中隔視神経異形成症の診断基準の作成と有病実態の調査を行うに当たって、文献調査で疾患の臨床像を掴み、それをもとに調査票を作成して症例を収集することとした。その際の留意事項を疫学的な観点から整理した。また新しい倫理指針に照らして倫理的妥当性を確認した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

研究要旨

報告している施設にアンケートを送付し、眼所見、視力について抽出し解析した。また視神経形成異常は眼科において診断されるため、眼科領域での疾患の集積と重症度の検討が必須であり、疾患名の統一、診断基準、重症度判定について検討した。さらに SOD はその 80% に視神経低形成を伴うため、初診医が眼科医である可能性が高い疾患である。しかしながら SOD はまれな疾患であるため、眼科医にとっては認知度の低い疾患でもある。眼科医が把握している SOD あるいは SOD 類縁疾患を明らかにすることを目的とした。

その結果、眼症状として新生児期に発症したのは眼振と小眼球が多く、乳児期になると眼振以外に固視追視不良や斜視が発見のきっかけとなっていた。最終視力はよい方の矯正視力が 0.3 未満の重篤な視力障害を持っていること多く、眼科的重症度分類は視力によって行われるのは妥当と考えられた。さらに透明中隔欠損と視神経低形成があっても神経症状や内分泌症状を伴わない症例がある一方、脳梁欠損に重度の視覚障害および神経症状を持つ症例もあることが判明した。眼科医と小児科医との連携のもとに、長期にわたる包括的な関与が必要である。

A. 研究目的

- 1) 中隔視神経異形成症における眼所見ならびに視力障害の程度について調査する。
- 2) 眼科領域での疾患の集積と重症度の検討が必須である。本研究では、中隔視神経異形成症の文献調査を行い、疾患名の統一、診断基準、重症度判定のガイドラインを作成する。
- 3) SOD はその 80% に視神経低形成を伴うため、初診医が眼科医である可能性が高い疾患である。しかしながら SOD はまれな疾患であるため、眼科医にとっては認知度の低い疾患でもある。眼科医が把握している SOD あるいは SOD 類縁疾患の頻度と程度について明らかにする。

B. 研究方法

- 1) これまでに報告された中隔視神経異形成症の文献を抽出し、論文報告施設に依頼して各所見につきアンケートをおこなう。
- 2) 既報論文から中隔視神経異形成症に合致するものを抽出し、眼症状、内分泌症状、神経症状をあきらかにする。
- 3) 小児眼科、神経眼科に興味をもっている約 200 名の眼科医にメールによる調査協力を求め、視神経低形成を伴う患者のうち、SOD あるいは類縁疾患と思われる症例を集積する。

《倫理面への配慮》

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

C. 研究結果

1), 2) 眼症状は、ないものと記載のないものはわずか 3 編で眼症状はほぼ必発であった。眼症状の初発時期は新生児期が 14 名、乳児期が 23 名であった。視反応がはっきり確認できない新生児期において、発見のきっかけとなった眼症状は眼振、小眼球、追固視不良であった。乳児期になると、眼振、斜視、追固視不良が多かった。視神経の状態は、委縮または低形成との記載であった。矯正視力が記載されていたのは 36 名でそのうち、両眼ともに光覚なしは 9 名、良いほうの視力でも光覚ありなのは 7 名で合わせて 16 名 (44%) は著しい視力障害 (盲) であった。10 名はよい方の矯正視力が 0.02~0.3 と重度の視力障害、よい方の矯正視力が 0.3 以上の軽度の視力障害だったのはわずか 10 名であった。したがって視力が記載されていた 36 名中 26 名 (72%) が盲および重度の視力障害 (良い方の視力 0.3 未満) に相当していた。51 症例のうち、症状が視力障害のみで、神経症状および内分泌症状の記載がないものが 4 例あった。視神経形成異常と画像診断のみで診断されていた。

視力以外の眼合併症の記載は69例でされており、眼振、斜視が多かった。

3) 14施設より48例の報告があった。(施設あたり1例~9例)施設の内訳は、大学病院5、小児専門病院7、総合病院1、眼科医院1であった。そのうち、視神経低形成はあるものの透明中隔欠損や脳梁欠損などの脳の器質的異常および内分泌症候を示さない8例を除き、40例をSODとして解析した。重篤な視力障害(良いほうの視力が0.05未満)のものは全体で15例/40例であった。また透明中隔欠損群の中で8例は両眼ともに光覚なしという重篤な視力障害がみられた。

D. 考察

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

2) 視力の記載がなされていなかった理由は、発見時の患者の年齢は低く、また発達遅滞のために、視力検査が不可能であった可能性が高い。一方で、論文の多くが小児科領域から報告されていることから、眼科で視神経異常を指摘されたとしても、小児科への連携が十分になされていない可能性も考えられる。また視神経異常以外の眼合併症を持つものが多く、特に眼振によって視力がさらに低下しているものと思われた。次に斜視の合併頻度が高く、詳細は不明だが視力障害が原因の感覚性斜視と思われる。視力障害の程度は記載されているものは0.3以下が多く、高度なこと

が多い。

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

E. 結論

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

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

3) 重篤な視力障害を持ち、眼科医により診察を行われている症例にも神経症状や内分泌症状を伴うことが多く、眼科医と小児科医との連携のもとに、長期にわたる包括的な関与が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

Sawada M, Hikoya A, Negishi T, Hotta Y, Sato M. Characteristics and surgical outcomes of consecutive exotropia of different etiologies. *Jpn J Ophthalmol*. 2015 Sep;59(5):335-40

Hosono K, Harada Y, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Minoshima S, Hotta Y. Novel GUCY2D Gene Mutations in Japanese Male Twins with Leber Congenital Amaurosis. *J Ophthalmol*. 2015;2015:693468.

Clinical characteristics of congenital and developmental cataract undergoing surgical treatment. Nagamoto T, Oshika T, Fujikado T, Ishibashi T, Sato M, Kondo M, Kurosaka D, Azuma N, *JJO* 2015 in press

Interaction between optineurin and the bZIP transcription factor NRL. Wang C-X, Hosono K, Ohtsubo M, Ohishi K, Gao J, Nakanishi N, Hikoya A, Sato M, Hotta Y, Minoshima S, *Cell Biol Int* 38(1):16-25. 2014

総説

佐藤美保．総説：弱視 日本眼科学会雑誌日
眼会誌．119 (4)：317-324, 2015

2．学会発表

佐藤美保．小児眼科の病診連携：特別講演 愛
知県眼科医会学術研修会

佐藤美保．弱視への対処法 教育講演 新・
眼科診療アップデートセミナー2015 in Kyoto
細野克博、蓑島伸生、彦谷明子、佐藤美保、
堀田喜裕：常染色体劣性網膜色素変性患者に
おける *EYS* 遺伝子各エキソンのコピー数変異
解析 第119回日本眼科学会総会

佐藤美保．チャレンジ！小児眼科とおとなの
斜視．新潟 特別講演 第17回越後眼科研究

佐藤美保．小児眼科における病診連携．特別
講演 第10回秋田眼科フォーラム

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究要旨

中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia, 以下 SOD)の内分泌学的診断基準を作成するため、SOD の日本、海外での論文を検討し、内分泌症状、欠損ホルモン、過剰ホルモン、下垂体の MRI が画像を検討した。さらに作成した内分泌学的な診断基準、重症度分類が妥当であることを検討した。さらに SOD の早期発見の方法を検討した。

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

A. 研究目的

1) 中隔視神経異形成症(Septo-optic dysplasia, 以下 SOD)は透明中隔欠損、視神経欠損、下垂体ホルモンの欠乏を特徴とする疾患とされているが、明確な診断基準、重症度分類は本邦では存在しない。そこで、SOD の内分泌学的症状、下垂体ホルモン、下垂体の画像所見についての詳細を明らかにすることを目的とした。

2) SOD の症例が集積していると考えられる国内の主要施設の小児科に SOD と類縁疾患(透明中隔欠損症と眼疾患、下垂体症状の併発例)について、下垂体症状発症時期、欠損ホルモンについて質問票調査を行い昨年度作成した内分泌学的診断基準、重症度分類が妥当であるか検討した。

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

B. 研究方法

1) Pubmed と医中誌で「septooptic dysplasia」「中隔視神経異形成症」をキーワードに検索した。英文はレビュー、和文は原著、症例報告、レビューを含めた、総計 155 編について、内分泌所見、下垂体の MRI 画像を検討した。

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

3) 先天性甲状腺機能低下症の FT4 スクリーニング

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

C. 研究結果

1) 内分泌所見を検討できたものでは、成長障害が 26 例、低血糖が 15 例、尿崩症が 11 例、そのほか、二次性徴の遅れ、黄疸遷延、小陰茎、停留精巣が認められた。また非特異的ではあるが、新生児期の無呼吸、呼吸障害が 10 例認められた。これらの症状の複数を認めるものが約 80%を占めた。

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

3) 3 施設、29 名について内分泌学的検討 画像検討を行った。

29 名が FT4 による新生児マススクリーニングで先天性甲状腺機能低下症が疑われ、精密検査で 9 例が SOD と診断された。診断時年齢は新生児マススクリーニングの行われる 5 日目から結果がでる 10 日目に診断されている。

D. 考案

1) 今回の文献的調査によって、SOD の欠損ホルモンの多様性が明らかにされた。また新生児期に低血糖、呼吸障害を示すことから、新生児期のこのような症状は非典型的ではあるが、まれな SOD も鑑別の一つとして挙げられることが明らかになった。

2) 低血糖は神経学的に不可逆的な後遺症を残す

ため診断基準では、重症とした。新生児期に低血糖を示す場合は、全例欠損ホルモンが3個以上であり、重症度分類は適切であると考えられた。また低身長も多かった。SODの場合に欠損ホルモンに対して、より早期に適切に介入することは大切であり、低血糖、低身長を含む診断基準、重症度分類は診断に有用であると考えられた。

3)早期発見の手段として、新生児マススクリーニングによるFT4測定による中枢性甲状腺機能低下症が手掛かりになるかを検討した。その結果29名の先天性中枢性甲状腺機能低下症のなかで9名がSODであった。よって、早期に診断する方法のひとつであり、先天性中枢性甲状腺機能低下症と診断した場合にはSODを鑑別に置く必要がある。

E. 結論

1) SODにおける内分泌学的所見として、成長障害、成長ホルモン欠損が最も多い。しかしSODにおける内分泌学的所見は多様である。

2) 昨年度作成した内分泌学的診断基準、重症度分類は妥当であり、適切にSODを診断し、介入に対して有用である。

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

G. 研究発表

1. 論文発表

Tajima T, Nakamura A, Morikawa S, Ishizu K. Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19:117-21.

田島敏広 先天性中枢性甲状腺機能低下症の新たな病態 Immunoglobulin superfamily member 1 遺伝子異常症 日児誌 2014;118;11:1578-1587

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

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

2. 学会発表

田島敏広 複合型下垂体機能低下症の成因 第42回日本神経内分泌学会 2015年9月19日仙台

田島敏広 マススクリーニングで見つかる先天性内分泌疾患の最近の知見 第43回日本マススクリーニング学会 2016年8月26日 札幌
長崎啓祐、窪田拓生、小林弘典、澤田浩武、沼倉周彦、安達昌功、田島敏広 先天性中枢性甲状腺機能低下症の診療状況の全国調査 第43回日本マススクリーニング学会 2016年8月27日 札幌

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

V 添付資料

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
- 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

資料2 日本小児神経学会ホームページ掲載案内



日本小児神経学会
The Japanese Society of Child Neurology

[English](#) [サイトマップ](#)
[関連リンク集](#)
[入会手続きはこちら](#)
[このホームページについて](#)

[ホーム](#) [一般の方へ](#) [会員の方へ](#) [Q サイト内検索](#)

小児神経疾患診断基準

(本診断基準は当該疾患のエキスパートにより作成されたエキスパートオピニオンです)

1. 重症・難治性急性脳症診断基準(水口雅先生：東京大学大学院医学研究科発達医科学、共同研究支援番号11-02)
- 2-1. コケイン症候群の診断基準(久保田雅也先生：国立成育医療センター神経内科)
- 2-2. コケイン症候群ケア指針(久保田雅也先生：国立成育医療センター神経内科)
3. 傍シルビウス裂症候群 診断基準 (加藤光広先生：山形大学医学部小児科、共同研究支援番号13-01)
4. GLUT1欠損症候群診断治療ガイドライン (小国弘量先生：東京女子医科大学小児科、共同研究支援番号11-05)
5. 胎児期水頭症 診断と治療ガイドライン(山崎麻美先生：国立病院機構大阪医療センター脳神経外科)
6. ALD診断認定基準 (下澤伸行先生：岐阜大学生命科学総合研究支援センターゲノム研究分野)
7. 脆弱X症候群とその関連疾患の診断基準 (難波栄二先生：鳥取大学生命機能研究支援センター)
8. 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 (加藤光広先生：山形大学医学部小児科学講座)
9. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準 (佐久間 啓先生：東京都医学総合研究所)

[理事長からの挨拶](#)
[理事会](#)
[評議員会](#)
[委員会報告・おしらせ](#)
[公募・募集・おしらせ](#)
[専門医ニュース](#)
[会員事務連絡](#)
[地方会記録](#)

[共同研究支援ニュース](#)

PDFファイル閲覧ソフトAdobe Reader(無料)はこちらからダウンロードできます。



資料3 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
- 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)

資料4 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。

「中隔視神経異形成症」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症狀であるが、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
- 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

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

資料5 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はいますし、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。「中隔視神経異形成」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患「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 II2、または、II1 かつ II2、または、 2 かつ II2 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。

III1 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。

資料 6

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 4 5 |
| 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 |
|-------------|--------------------|

< 診断のカテゴリー >

| |
|-----------------------|
| 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 助 | 部分介助 | 全介助 | 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 介助 | 軽度介助 | 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ます。）
- ・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。

VI 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)ーその他の神経疾患を含めてー | 臨床てんかん学 | 東京 | 2015 | 438-439 |
| 加藤光広 | 脳形成異常 | 福島義光、櫻井昺洋 | 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 |

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, Kondo 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 |
| Fukumura S, Kato M, Kawamura K, Tsuzuki A, Tsutsumi H | A Mutation in the Tubulin-Encoding <i>TUBB3</i> Gene Causes Complex Cortical Malformations and Unilateral Hypohidrosis | Child Neurology Open | 3 | 1-3 | 2016 |
| Kobayashi Y, Magara S, Okazaki K, Komatsubara T, Saito H, Matsumoto N, Kato M, 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, Kanemura Y, Kosaki K, Saitoh S, Kurahashi H | Novel compound heterozygous variants in <i>PLK4</i> identified in a patient with autosomal recessive microcephaly and chorioretinopathy. | Eur J Hum Genet | 24 | 1702-1706 | 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 IGSF1 Mutation. | Thyroid | 26 | 1701-1705 | 2016 |