

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）

ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と  
診療ガイドライン作成・普及のための研究

平成28年度～29年度 総合研究報告書

研究代表者 伊藤 雅之

平成30（2018）年 5月

目 次

I. 総合研究報告

　　ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と  
診療ガイドライン作成・普及のための研究 ----- 1

　　伊藤雅之

　　(資料1) ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患診断基準

　　(資料2) MECP2重複症候群アンケート調査用紙

　　(資料3) レット症候群患者データベース登録用紙

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 10

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））  
総合研究報告書

ジュベール症候群およびジュベール症候群関連疾患の診療支援と診療ガイドライン作成・普及のための研究

研究代表者 伊藤雅之 国立精神・神経医療研究センター 室長

研究要旨

ジュベール症候群及びジュベール症候群関連疾患（セニール・ローケン症候群、COACH症候群、有馬症候群）の遺伝子診断を含めた診療支援を行い、全国疫学調査の結果を合わせて診断基準と診療ガイドラインを作成した。これらの疾患は、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、その治療や療育の対応が遅れることが多く、患者家族は多方面の負担を強いられている。これまで、我々は診断のみならず広く診療支援を行なってきた。これらの成果と合わせて、各分野の専門家を集め、診療ガイドライン作成委員会を作り、システムマテック・レビュー作業を行ない、診療ガイドラインを作成した。さらに、ジュベール症候群関連疾患の24原因遺伝子について、次世代シーケンサーを用いてターゲットシーケンス解析を行った。診断あるいは疑われた20症例の解析の結果、5例の原因遺伝子異常を明らかにした。遺伝子異常の検出率は高いものでないことがわかった。未解明症例について、全エキソーム解析を行い、遺伝疫学的研究を進めた。

一方、本年度よりレット症候群（RTT）とMECP2重複症候群（MECP2-DS）を対象に、①疫学調査、②遺伝子検査体制の確立、③MECP2-DSの診断基準の作成、④診療ガイドライン作成を行う。RTTとMECP2-DSも稀少性難病であるが、MECP2-DSは近年確立した疾患概念であり極めて認知度が低い疾患である。本研究により、RTTとMECP2-DSの自然歴と実態の解明と診療体制の整備を行い、RTTとMECP2-DSの診療向上をはかる。

研究分担者、研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

研究分担者

岡 明・東京大学大学院医学系研究科小児科学教授  
岩崎裕治・東京都立東部療育センター小児科副院長  
松石豊次郎・久留米大学高次脳疾患研究所客員教授  
高橋 悟・旭川医科大学医学部小児科講師

青天目 信・大阪大学大学院医学系研究科小児科学助教

研究協力者

神田祥一郎・東京大学大学院医学系研究科小児科助教  
播磨光宣・東京大学大学院医学系研究科形成外科助教  
真野浩志・東京大学大学院医学系研究科リハビリテーション助教

高木真理子・東京都立東部療育センター小児科医師  
真野ちひろ・東京都立東部療育センター小児科医師  
井手秀平・東京都立北療育センター城南分園園長  
小保内俊雅・多摩北部医療センター小児科部長  
野田英一郎・東京都立小児総合医療センター眼科医長  
北見欣一・東京都立小児総合医療センター医師

A. 研究目的

ジュベール症候群とセニール・ローケン症候群、COACH症候群、有馬症候群を対象としたジュベール症候群関連疾患について、診断基準と診療ガイドライン

を作成する。これまで、我々は全国疫学調査を行い、患者数と臨床症状の特異性などについて明らかにし、診療支援を行なってきた。これらの疾患は、小脳虫部欠損と脳幹形成障害、網膜障害、腎障害など多彩な症状を呈する疾患群であるが、稀少性が高く診断が困難であるだけでなく、対応可能な医療機関が少なく、その治療や療育の対応が混乱している。我々は全国調査を行い、約100名の患者数を把握し多様な臨床像を呈することを明らかにしてきた。多様な症状へ対応するため、小児科、小児神経科、小児腎臓科、小児眼科、リハビリテーション科、療育、臨床遺伝等の専門家を集め、これら4疾患の診療ガイドラインを作成する。また、ジュベール症候群関連疾患の24個の原因遺伝子は、すべて繊毛の構造に関連する分子をコードし、その分子の多くは数100kDaに及ぶ巨大分子である。遺伝子解析の困難さに加えて、疾患の稀少性のために遺伝子診断に至る症例が少ないのが現状である。そこで、次世代シーケンサーを用いて、既知24原因遺伝子を対象にターゲットシーケンス解析と全エキソーム解析を行い、効率的な遺伝子診断システムを確立し、診療支援を進める。

さらに、本研究では、①レット症候群（RTT）の追跡調査とMECP2重複症候群（MECP2-DS）の疫学調査を行い、その結果から自然歴、臨床および遺伝学的実態を明らかにし、②遺伝子検査の体制を確立し、③診断

基準を作成し、④診療ガイドライン作成をする。さらに、関連学会発表および公開シンポジウム開催し、RTT と MECP2-DS の普及と啓発に努める。また、レット症候群の新規臨床試験も視野に入れ、臨床評価、重症度判定の文献を紹介し、臨床の現場で使用可能な、本邦で有用な情報を採択し、国際比較が可能なものを確立する。また、RTT と MECP2-DS は、双方とも遺伝子発現調節因子である MECP2 の異常により発症する疾患で、RTT は機能喪失、MECP2-DS は機能獲得により生じる。双方とも重度の知的障害と種々の神経症状を呈する。MECP2-DS は 2005 年に初めて報告された新しい疾患概念であり、臨床経過と遺伝子診断の実態把握がなされていない。そこで、文献的、および患者会の協力を得て、MECP2-DS の臨床的特徴整理と診断基準作成のための資料収集と検討を行なう。

## B. 研究方法

これまでの疫学的調査の内容から、Clinical questions (CQ) を抽出し、対象疾患の臨床像の多様性と特殊性から、東京大学医学部附属病院を中心に診療経験のある専門家を集め、Minds (Medical Information Network Distribution Service) のマニュアルに従って診療ガイドライン作成委員会（委員長：岡明）を作った。その後、PubMed からの 544 論文と医学中央雑誌からの 125 論文をシステムマテック・レビュー対象とし、CQ に基づいて各執筆担当者が作業を行なった。各執筆者による原稿作成と編集委員会による編集作業、および患者会の意見を取り入れ、診療ガイドラインを作成した。診断基準は、患者会の協力のもと文献的考証を加えて作成した。遺伝子診断は、臨床的にジュベール症候群関連疾患と診断あるいは疑われた患者の血液より抽出した DNA である。これまで、30 例の DNA 検体を解析した。既知の 24 原因遺伝子に対して multiplex primers を設計し、マニュアルに従って次世代シークエンサー (Ion Torrent, Life Technologies 社) でターゲットシークエンス解析を行った。その後、遺伝子異常が見つかった際には、SNP データベースへの照会とし病因性が想定されるものについて、サンガーフラスによる DNA シークエンス解析で検証を行った。遺伝子異常がなかった場合は、全エキソーム解析を行った。

RTT と MECP2-DS の研究では、疫学調査と遺伝子診断体制の構築、重症度分類、診断基準の策定を行う。①疫学調査とその解析： RTT 患者データベース登録されている患者の追跡調査を行う。同一患者での症状の変化を経年的に解析し、自然歴を明らかにする。また、MECP2-DS 患者の疫学調査は小児神経学会ネットワークと主要な医療・療育機関へのアンケートを行う。MECP2-DS 患者の一次調査の結果、必要に応じて遺伝子診断を行う。遺伝子診断は次の②の体制下で行う。MECP2-DS の患者数（有病率）を解明し、二次調査により MECP2-DS の自然歴と実態を明らかにする。これらの臨床データを基に患者家族会の協力下で MECP2-DS

患者データベースを構築する。

②遺伝子診断の体制整備：RTT の遺伝子診断は、MECP2 と FOXG1、CDKL5 について調べる。MECP2-DS の遺伝子診断は MLPA 法あるいは定量 PCR 法による。RTT の遺伝子診断は、MECP2, CDKL5, FOXG1 遺伝子についてサンガーフラスによる MLPA 法にて行った。変異が同定されなかった場合には、次世代シークエンサーを用いた全エキソーム解析を行った。MECP2-DS では、診断が確定している症例の検体を用いて、アレイ CGH 法と比べ安価で簡便な MLPA 法の診断精度を検討した。

③MECP2-DS の症例報告、総説論文をまとめて、臨床症状をまとめて、診断基準作成のための資料とする。一方、これまでの海外の現状と論文等より、診断基準を作成し、妥当性について検討を行う。

④世界約 70 の論文を集め、内容を吟味して目的にあった使用の一覧表を作成した。運動機能、精神機能の評価、総合評価法、親や養育者の負担、心理的側面の評価法、探索的な研究も網羅した。

### （倫理面への配慮）

すべての研究は、各研究施設の当該倫理委員会の承認を得て、患者あるいは大諾者への十分な説明と同意を得てのちに行なった。また、当該研究施設の利益相反 (COI) に関する審査、承認を得たのちに行なった。

ジュベール症候群関連疾患の遺伝子診断は、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意を得て行われた。RTT と MECP2-DS の遺伝子診断は、旭川医科大学の倫理委員会の承認を得て、患者あるいは保護者への十分な説明と同意が得られた場合に行なわれた。

臨床研究においては、当該施設の倫理委員会の承認を得たのち、対象患者の両親あるいは保護者への十分なインフォームドコンセントによる研究参加の意思表示のもとで行なった。MECP2-DS のアンケート調査は、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を得て行なった。

## C. 研究結果と考察

ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成委員会を作り、システムマテック・レビューにより、診療ガイドラインを作成した。対象論文には症例報告や総説が多く、専門家の意見を交えて編集作業にあたった。作成した診断基準は、アンケート調査の結果と照らし合わせて妥当であると考えられた。今後、作成した診断基準と診療ガイドラインを日本小児神経学会、日本神経学会のパブリックコメントを加えて編集し、運用する。

ジュベール症候群関連疾患の遺伝子解析では、検索した 30 検体のうち、ターゲットシークエンス解析及びサンガーフラスによる病因性があると考えられた遺伝子異常は 5 検体であった。5 例はいずれもミスセンス変異であり、1 アレルに欠失が認められた。5 例のうち、3 例が C50RF42 で、CEP290 と TMEM67 が各 1 例であった。ターゲットシークエンス解析は 25% の検出率

であり、決して高いものでないことがわかった。*CEP290* と *TMEM67* は約 10% 程度と報告され、比較的頻度が高い原因遺伝子とされていたが、今回の解析では頻度が低かった。残り 25 例について、全エキソーム解析を行なった。全エキソーム解析の結果、20 例の原因遺伝子を明らかにした。今後、臨床像との比較検討を行う。

#### (参考文献)

1. 小島原典子、中山健夫、森實敏夫、山口直人、吉田雅博編集. *Minds 診療ガイドライン作成マニュアル* Ver. 2.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構発行. 2016 年 3 月 15 日.
2. 森實敏夫、吉田雅博、小島原典子編集、福井次矢、山口直人監修. *Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014*. 医学書院. 2015 年 3 月 15 日.
3. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013;12(9):894-905.
4. Coppieters F, Lefever S, Leroy BP, De Baere E. *CEP290*, a gene with many faces: mutation overview and presentation of *CEP290base*. *Hum Mutat* 2010;31(10):1097-108.

RTT と *MECP2-DS* の研究では、以下のように進めている。

①疫学調査とその解析： RTT 患者データベースに登録されている 130 例のうち 5 年以上の登録期間を有する登録者に対して、調査を始めた。*MECP2-DS* の疫学調査は、患者会の協力のもと診断基準(案)を作成し、これに該当する患者の有無を一次調査とした。740 施設の調査対象のうち 589 施設から回答を得た(回答率 79.6%)。39 施設、54 名の患者がいることがわかった。さらに、より詳細な臨床情報の収集と診断基準の検定のため二次調査を 39 施設に対して行ない、回答収集中である。RTT の自然歴調査は、治験を行う上で重要な資料となる。また、*MECP2-DS* の疫学調査は、これまで世界的にも報告がなく、貴重な資料を提供することができる。

②遺伝子診断の体制整備： RTT の遺伝子診断は 31 例で行い、疾患に関連した *MECP2* 遺伝子変異を 15 例に同定した。*MECP2* 遺伝子変異がない症例では、診断基準に合致していないことが多かった。診断基準に合致していたが *MECP2* 遺伝子変異がない症例では、全エキソーム解析を行い、解析を進めている。このうち、*MECP2* 遺伝子の低頻度モザイク変異の 1 例を診断した。サンガーフラグメント法と MLPA 法を組み合わせることで、90% 以上の患者で *MECP2* 遺伝子変異が同定されるが、例外的に低頻度体細胞モザイク変異では見逃されることがあることがわかった。*MECP2-DS* の遺伝子診断は、患者会の協力のもと MLPA 法あるいは定量 PCR 法による検査体制を確立した。アレイ CGH 法にて診断が確定している 3 名の男性患者、2 名の女性保因者で、MLPA

法の診断精度を検討した。すべての対象で MLPA 法により診断可能であることが検証できた。MLPA 法により *MECP2* 重複の有無を評価することで、効率的に診断することができる。さらに、アレイ CGH 法による重複領域の決定が必要である。

③*MECP2-DS* の臨床的な特徴を文献的に調べた。その結果、主症状は重度の知的障害、乳児期からの筋緊張低下、進行性の痙攣性麻痺、繰り返す感染(易感染性)であり、約半数でてんかんを合併することがわかった。検査所見として、IgA や IgG2 の低値、頭部 MRI で脳室拡大、大脑萎縮、脳梁低形成、小脳の萎縮などを認めることがある。

④RTT の臨床評価を、①重症度分類、②臨床評価項目、③臨床試験に分けて評価スケールの名称、指標のターゲットと指標項目数、および内容などを文献的に調べた。実際の臨床研究、治験などの内容に合わせて適宜使用できることを目指して作成を行った。

#### D. 結論

ジュベール症候群関連疾患の診療ガイドライン作成委員会と患者会の協力のもとに診療ガイドラインを作成した。また、ジュベール症候群関連疾患の既知 24 原因遺伝子について、ターゲットシークエンス解析および全エキソーム解析を行なった。これまで、30 検体を解析し、25 例の遺伝子異常を明らかにした。未診断例の解析を進めている。

RTT 患者データベース登録の追跡調査と *MECP2-DS* 患者の疫学調査を行なっている。また、対象疾患の遺伝子診断体制を整備している。臨床評価系と重症度分類を作成し、臨床研究に応用する。*MECP2-DS* は、多臓器に及ぶ多彩かつ重篤な症状を呈するため、全身を考慮に入れた診療が必要である。より良い診療を行う上で臨床像を明らかにし、診療体制を整備することが重要である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Itoh M, Ide S, Iwasaki Y, Saito T, Narita K, Dai H, Yamakura S, Furue T, Kitayama H, Maeda K, Takahashi E, Matsui K, Goto Y, Takeda S, Arima M. Arima Syndrome with specific variations of *CEP290* gene: clinical comparison with Joubert syndrome and Joubert syndrome-related diseases. *Brain Dev* 2018;40:259-267.
2. Dai H, Goto Y, Itoh M. Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Deficiency Leads to Behavior Impairment with Monoaminergic and Synaptic Dysfunction. *Am J Pathol* 2017;187(2): 390-400.
3. Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Hara M, Okamoto M, Okayama S, Nakamura K, Kosai K-I, Yamashita Y, Matsuishi

- T. Pathogenesis of lethal aspiration pneumonia in Mecp2-null mouse model for Rett syndrome. *Sci Rep* 2017;7:12032.
4. Yuge K, Hara M, Okabe R, Nakamura Y, Okamura H, Nagamitsu S, Yamashita Y, Orimoto K, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin improves dystonia and tremor in patients with Rett syndrome: A pilot study. *J Neurol Sci* 2017;377:219–223.
5. 松石豊次郎. 1–16. Rett症候群. 稀少てんかん診療指針. 第2章 疾患の特徴と診療指針 1. てんかん症候群、日本てんかん学会(編集). 診断と治療社、2017年、90–93.
6. 松石豊次郎. 21. レット症候群. てんかんの指定難病ガイド、厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患政策研究事業「希少難病てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班. 日興美術株式会社、2017年、46–47.
7. Harada K, Yamamoto M, Konishi Y, Koyano K, Takahashi S, Namba M, Kusaka T. Hypoplastic hippocampus in atypical Rett syndrome with a novel FOXG1 mutation. *Brain Dev* 2018;40:49–52.
8. Shioda T, Takahashi S, Kaname T, Yamauchi T, Fukuoka T. MECP2 mutation in a boy with severe apnea and sick sinus syndrome. *Brain Dev* 2018 (in press).
9. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev* 2018;40(3):188–195.
2. 学会発表
1. 高木真理子, 真野ちひろ, 岩崎裕治, 岡明, 伊藤雅之. Joubert症候群および類縁疾患に関する全国調査. 第39回日本小児遺伝学会学術集会. 東京. 平成28年12月9日.
  2. Itoh M, Takagi M, Mano C, Iwasaki Y, Oka A. Clinical Characterization of Japanese Patients with Joubert Syndrome and Its Related Diseases. The 2017 FASEB Science Research Conferences, Biology of Cilia and Flagella. Scottsdale, Arizona, USA. 18 July, 2017.
  3. Itoh M, Dai H. Insulin-like growth factor binding protein-3 affects behavior activity through monoaminergic function and synaptic formation. European Academy of Paediatrics 2017 Congress and MasterCourse. Ljubljana, Slovenia, 15 October, 2017.
  4. Yuge K, Saikusa T, Shimomura G, Okabe R, Okamura H, Hara M, Nagamitsu S, Yamashita Y, Kojima M, Matsuishi T. Can Ghrelin improve dystonia, tremor and autonomic nerve dysfunction in patients with rett syndrome? 14th AOCCN, Fukuoka, 13 May, 2017.
  5. Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Okayama S, Nakamura K, Taniwaki T, Yamashita Y, Matsuishi T. Lung abnormalities in Mecp2-null mouse model of Rett syndrome. WCN 2017, Kyoto, 16 Sept., 2017.
  6. 渡邊肇子、齋藤菜穂、大越優美、福水道郎、高橋悟、林 雅晴. 年長Rett症候群の1剖検例. 第59回日本小児神経学会総会. 大阪市. 平成29年6月15日.
  7. 高橋 悟、田中亮介、岡野聰美、岡山亜貴恵、鈴木菜生、東 寛. MECP2 重複症候群の遺伝子診断体制の確立. 第31回日本小児神経学会北海道地方会. 札幌市. 平成30年3月3日.
  8. 岩谷祥子, 下野九理子, 林良子, 廣恒実加, 谷河純平, 富永康仁, 青天目信, 大薗恵一. 症候性焦点てんかんにおける脳磁図の有効性の検討. 第51回日本てんかん学会学術集会. 京都. 平成29年11月3–5日.
  9. 林良子, 下野九理子, 濵谷与扶子, 廣恒実加, 近藤秀仁, 岩谷祥子, 橋雅弥, 富永康仁, 青天目信, 大薗恵一. 当院小児科におけるペランパネル導入例の検討. 第51回日本てんかん学会学術集会. 京都. 平成29年11月3–5日.
- F. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得  
なし。
  2. 実用新案登録  
なし。
  3. その他  
なし。

## (資料1) ジュベール症候群関連疾患診断基準

### 1) ジュベール症候群関連疾患（有馬症候群を除く）

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 主要症状

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

#### B. 検査所見

頭部MRI所見での神経放射線学的異常

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

②MTSはないが、小脳虫部の形成異常がある。

#### C. 鑑別診断

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

#### ＜診断のカテゴリー＞

Definite： A の①と②+B の①を満たし、C を除外したもの

Probable： A の①と②+A の③または④+B の②を満たし、C を除外したもの

#### ＜参考所見＞

##### 1. 臨床所見

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

##### 2. 検査所見

- ①血液検査：貧血、腎機能障害、肝機能障害など
- ②尿検査：低浸透圧尿、高β2マイクロglobulin尿など
- ③眼底検査：脈絡膜・網膜欠損、網膜変性など
- ④網膜電位(ERG)検査：反応消失または著減
- ⑤腹部画像検査：腹部CT、MRI、超音波検査による脂肪肝、肝線維症、肝硬変などの肝障害や多発性腎囊胞などの腎障害
- ⑥腎生検：ネフロン癆、腎囊胞などの腎障害
- ⑦脳MRI：拡散テンソル画像での上小脳脚や皮質脊髄路における交叉の消失

##### 3. 遺伝学的検査

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

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

## 2) 有馬症候群

Definite、Probable を対象とする。

### A. 主要症状

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

### B. 検査所見

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

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

ジュベール症候群、セニオール・ローケン症候群、COACH 症候群

### <診断のカテゴリー>

Definite : A の 4 項目全て + B の①を満たし、C を除外したもの

Probable : A の①と④ + B の②から⑦の検査所見 4 項目以上を満たし、C を除外したもの

### <参考所見>

#### 1. 臨床所見

病初期から脱水、成長障害、不明熱をみることがある。

#### 2. 遺伝学的検査

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

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

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

## (資料2) MECP2 重複症候群のアンケート調査用紙

### 一次調査用紙

#### MECP2 重複症候群の疫学調査へのご協力のお願い

拝啓 晩秋の候、ますますお健勝のこととお慶び申し上げます。

このたび、MECP2 重複症候群疫学調査へのご協力をお願いさせていただいております。MECP2 重複症候群は、2005 年に初めて報告された疾患です。新生児期から重度な障害を呈し、特徴的な臨床像と MECP2 遺伝子検査により診断が可能ですが、稀少性が高く、患者数や臨床実態が不明です。そのため、厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策事業）と日本医療研究機構（難治性疾患実用化事業）により、MECP2 重複症候群疫学調査を行うこととさせていただきました。

お忙しいところ誠に恐縮ですが、趣旨をご理解いただき、下記診断基準（案）をご参考に、返信裏面の質問事項にご回答いただき、平成 30 年 1 月 31 日までにご投函いただきたく存じます。ご回答は受学解析の後、本邦の MECP2 重複症候群の実態把握のみならず診断、治療、療育への資料として活用させていただきます。また、該当する患者さんがおられましたら、改めて二次調査をさせていただきたいと存ります。

なにとぞ、ご協力をお願い申上げます。ご不明の点がございましたら下記事務局までお問い合わせください。また、当研究グループでは MECP2 重複症候群の遺伝子検査を行なっていますので、必要の際には下記事務局までお問い合わせください。

#### MECP2 重複症候群の診断基準（案）

アンジエルマン症候群、レット症候群など他の精神運動発達遅滞を伴う疾患が確定していないか。

次の主項目の 4 項目以上、あるいは主項目の 3 項目かつ副項目の 3 項目以上を満たす。

##### A. 主項目

1. 重度の知的障害
2. 乳児期からの筋緊張低下
3. 繰り返し感染（易感染性）
4. 幼児期以降の難治性てんかん
5. 消化器症状（重度の便秘、胃食道逆流）
6. 特徴的な顕貌（細長い指と細長い爪、落ちくぼんた目、眼瞼開闊、広い鼻梁、受け口、小さな口、テント状の口、大きな目）

##### B. 副項目

1. 男児（男性）
  2. アデノイド肥大
  3. 手・脚の常同運動
  4. 進行性の痙攣性脳症
- 「常同運動」とは、腕を八汐タ上左右に動かすこと、上肢を前後に握らすこと、指を口に持っていくこととの総称し動作も含まれます。

お問い合わせ先：「MECP2 重複症候群疫学調査」事務局 伊藤雅之  
東京都小平市川東町 4-1-1 国立精神・神経医療研究センター疾病研究第二部  
電話：042-341-2712（内線 5823）/ E-Mail：itoh@ncnp.go.jp

#### MECP2 重複症候群の全国疫学調査 一次調査用紙

貴診療科における過去 1 年間（平成 28 年 12 月 1 日から平成 29 年 12 月 1 日まで）の受診患者についてご記入ください（延べの受診件数ではなく、受診患者の実数でお願いいたします）。

全国の MECP2 重複症候群の有病患者数の推計に使用いたします。該当患者のない場合でも「0. なし」に○をつけ、ご返送をお願いします。

1. 往診の「MECP2 重複症候群の診断基準（案）」に該当する患者（含疑い例）。

MECP2 重複症候群	0. なし	1. あり	男	例
-------------	-------	-------	---	---

2. ご相談やご連絡がありましたら、ご記入ください。

記載医師御氏名：_____
貴施設名・ご所属：_____
記載年月日：_____

該当する患者様の有無に問わらず、上記アンケートにご協力を賜わり、ご返信いただけますようお願い申し上げます。また、この一次調査をもとに、今後二次調査を予定しておりますので、ご協力をお願い申します。

当研究グループでは MECP2 重複症候群の遺伝子検査を行なっています。必要な際には往信はがきの下に記載している事務局までお問い合わせください。



(資料3) レット症候群患者データベース登録用紙

2013年4月4日

レット症候群データベース 患者登録用紙										※登録番号		
<small>(注) 患者記入欄(医師代筆可) 患者または医師が記入する欄 医師が記入する欄</small>												
<b>記入日</b> 西暦( )年( )月( )日										<b>その他の症状(2) (調査票記入時点の状態を記載)</b>		
<b>患者情報</b> ふりがな( ) 漢字名( ) 既登録番号( ) 生年月日 西暦( )年( )月( )日 年齢( )歳( )ヶ月 性別 女・男										5. 行動の症状 1 無 2 有(有の場合、下記の各項目にチェック) ・常同運動 1 無 2 有 3 不明 部位(複数回答可) □口 □舌 □上肢 □下肢 □その他( )		
<b>自宅情報</b> 郵便番号 〒 - 住所										・場に合わない笑い 1 無 2 有 3 不明 ・場に合わない叫び 1 無 2 有 3 不明 ・視点が合わない 1 無 2 有 3 不明 ・痛み刺激に反応低下 1 無 2 有 3 不明		
<b>病院情報</b> 病院名( ) 主治医( ) 電話番号( ) カルテ番号(患者番号)( )										6. 筋緊張・運動の症状 1 無 2 有(有の場合、下記の各項目にチェック) ・筋緊張低下 1 無 2 有 (部位: □全身 □上肢 □下肢 □体幹) ・筋緊張亢進 1 無 2 有 (部位: □全身 □上肢 □下肢 □体幹) ・筋緊張低下から亢進に変化 1 無 2 有 ・覚醒時の歯ぎしり 1 無 2 有 3 不明 ・不随意運動 1 無 2 有 3 不明 「有」の場合 [ □ジストニア □ジスキネジア □ミオクローヌス (複数回答可) □寡動 □振戦 □分類不能]		
<b>在胎歴</b> 妊娠中の異常 1 無 2 有 出産時の異常 1 無 2 有( ) 在胎期間 ( )週( )日 出生時の 体重( )g 頭囲( )cm 身長( )cm 胸囲( )cm										7.自律神経の症状 1 無 2 有(有の場合、下記の各項目にチェック) ・末梢血管反射異常※8 1 無 2 有 3 不明 ・冷たい手・足 1 無 2 有 3 不明 ・覚醒時の呼吸異常 1 無 2 有 3 不明 「有」の場合 □過呼吸 □息止め □呑気 □急激な吐息・唾飛ばし ・心電図異常 1 無 2 有 3 不明 □QT延長 □その他の異常( )		
<b>発達歴 (現在の状態ではなく、最初に獲得した時期を記載)</b> 首がすわる( )ヶ月 寝返り( )ヶ月 自分で起き上がって座る( )ヶ月 四つ這い( )ヶ月 つかまり立ち( )ヶ月 独歩( )ヶ月 あやし笑い( )ヶ月 人見知り( )ヶ月 単語( )ヶ月 二語文( )ヶ月										・睡眠パターンの異常 1 無 2 有 3 不明 □乳児期に日中の睡眠時間が長く、手がかかるない □その他の異常( )		
<b>最初に気づいた症状と年齢 (複数回答可)</b> □寝てばかりいる □哺乳力が弱い □体が柔らかい □視線が合いにくい □目つきが気になる □泣き止まない □健診で異常を指摘された □その他( ) その年齢( )歳( )ヶ月										8. 消化管症状・機能 1 無 2 有(有の場合、下記の各項目にチェック) ・流涎 1 無 2 有 ・咀嚼障害 1 無 2 有 (□噛まない □丸のみ □他) ・嚥下障害 1 無 2 有 (□溜め込み飲まない □誤嚥 □他) ・1回の平均食事時間 1 30分以内 2 30~60分 3 60分以上 ・摂食拒否 1 無 2 有 ・便秘 1 無 2 有		
<b>典型的レット症候群の必須条項 (調査票記入時点の状態を記載)</b>										9. 整形外科の問題 ・整形外科診療歴 1 無 2 有(有の場合、下記の各項目にチェック) □定期受診や健診として受診している □不調時のみ受診 □その他		
1. 退行※1 1 無 2 有 ( )歳( )ヶ月から 退行後の定期または改善期 ( )歳( )ヶ月から □定期有 □改善期有 □定期・改善期が無いまたは現在も退行中										・股関節 右 □正常 □内転変形 □脱臼 □不明 左 □正常 □内転変形 □脱臼 □不明		
2. 手の合目的的運動の退行※2 1 無 2 有 3 機能獲得なし ・上肢の機能※3 現在のレベル( )過去の最高のレベル( )										手術 1 無 2 有 ( )歳( )ヶ月時 ・足関節 右 □正常 □尖足 □内反 □外反 □凹足 □不明 左 □正常 □尖足 □内反 □外反 □凹足 □不明 手術 1 無 2 有 ( )歳( )ヶ月時		
3. 手の常同運動 1 無 2 有 ( )歳( )ヶ月から □手のねじれ・絞り □手叩き・指打ち □手洗い・手こすり □手を口につける・入れる □その他( ) (複数回答可)										・脊椎異常 1 無 2 有 3 不明 (有の場合、下記の各項目にチェック) □側弯 □後弯 □前弯 ( )歳( )ヶ月から		
4. 言語・音声コミュニケーションの退行※4 1 無 2 有 3 機能獲得なし ・言語機能・コミュニケーションのレベル ことばや音声の表出※5 現在のレベル( )過去の最高レベル( ) 意思の表出※6 現在のレベル( )過去の最高レベル( )										10. 歯科の問題 ・歯科診療歴 1 無 2 有(有の場合、下記の各項目にチェック) □定期受診や健診として受診している □不調時のみ受診 □その他		
5. 四つ這い・歩行の異常 1 無 2 有(有の場合、下記の各項目にチェック) 四つ這いが 1 問題なし 2 パターンの異常 3 不能 独歩が 1 問題なし 2 パターンの異常 3 不能 ・移動・運動の機能※7 現在の主な移動方法( )過去の最高レベル( )										・歯科的症状 1 無 2 有 3 不明 (有の場合、下記の各項目にチェック) □歯列不正 □咬合異常 □歯の磨耗 □その他( )		
<b>その他の症状(1) (調査票記入時点の状態を記載)</b>										11. その他症状		
1. 身体計測値 身長( )cm 体重( )kg 頭囲( )cm 2. 身体的症状 1 無 2 有(有の場合、下記の各項目にチェック) ・小頭症 1 無 2 有 3 不明 ・頭囲の拡大速度の鈍化 1 無 2 有 3 不明 ・成長障害・低身長 1 無 2 有 3 不明 ・小さい手・足 1 無 2 有 3 不明 ・初潮 1 無 2 有 ( )歳( )ヶ月から										<b>除外診断項目</b> 代謝性疾患・神経変性疾患 1 無 2 有 周生期・後天性の脳障害 1 無 2 有		
3. 発達・知能指数 1 <20 2 21~35 3 36~50 4 51~69 5 70~84 6 ≥85 測定方法 □臨床観察 □遠城寺 □津守・稻毛 □その他( )										<b>遺伝子検査</b> 1 施行済み 2 実施予定 3 未実施 実施(予定)施設( )		
4. 精神発達の症状 1 無 2 有(有の場合、下記の各項目にチェック) ・自閉性 1 無 2 有 3 不明 ・てんかん 1 無 2 有 3 不明 ・脳波異常 1 無 2 有 3 不明 □背景活動の徐波化 □てんかん性異常波 □紡錘波消失 □その他( )										MECP2遺伝子検索 1 済 2 未 3 不明 検査法 1 直接シークエンス法 2 MLPA法 3 その他( ) MECP2の異常 1 無 2 有 異常の結果※9 ( ) 他の遺伝子検索 □未検査 □CDKL5 □FOXP1 □その他( ) MECP2以外の遺伝子の異常 1 無 2 有 異常の結果( )		
<b>医師署名 (自署)</b> このデータは原情報に忠実に記入され、医師の確認のもとに作成されたことを証明します 西暦( )年( )月( )日 (氏名)										<b>最終診断</b> 1 典型的レット症候群 2 非典型的レット症候群 3 2010年診断基準には当たらないがレット症候群 4 レット症候群ではないがMECP2異常がある		
										施設名: 送付元連絡先: 〒 - (電話): (メールアドレス):		

未記入の箇所、不明な点がある場合は、こちらからお電話などにてご確認させていただくことがあります。 送付先: 〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1  
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部 伊藤雅之



## 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
松石豊次郎	1-16. Rett症候群 稀少てんかん診療指針	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	90-93
松石豊次郎	21. レット症候群	厚生労働省 科学硏究補助金 難治性疾患政策 研究事業「希 少難病てん かんのレジ ストリ構築 による総合 的研究」班	てんかんの指 定難病ガイド	日興美術 株式会社	東京	2017	46-47
青天目信, 永井利三郎	Lennox-Gastaut症 候群	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	60-63
青天目信	ミトコンドリア病	日本てんかん学会	稀少てんかんの診療指標	診断と治療社	東京	2017	113-120
青天目信, 永井利三郎	Dravet症候群 旧:S evere myoclonic e pilepsy in infanc y (SMEI)	日本てんかん学会	てんかん学用語事典 改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	36-37

## 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
Itoh M, Ide S, Iwasaki Y, Saito T, Narita K, Dai H, Yamakura S, Furue T, Kitayama A H, Maeda K, Tabata E, Matsui K, Goto Y, Takeeda S, Arima M.	Arima Syndrome with specific variations of <i>CEP290</i> gene; clinical comparison with Joukabert syndrome and Joukabert syndrome-related diseases.	Brain Dev	40	259-267	2018
Dai H, Goto Y, Itoh M.	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Deficiency Leads to Behavior Impairment with Monoaminergic and Synaptic Dysfunction.	Am J Pathol	187	390-400	2017

Kida H, Takahashi T, Nakamura Y, Kinoshita T, Haga M, Okamoto M, Okayama S, Nakao, mura K, Kosai K-I, Yamashita Y, Matsuishi T.	Pathogenesis of lethal aspiration pneumonia in <i>Mecp2</i> -null mouse model for Rett syndrome.	Scient Rep	20	12032	2017
Yuge K, Hara M, Okabe R, Nakamura Y, Okamura H, Nagamitsu S, Yamashita Y, Oriimoto K, Kojima M, Matsuishi T	Ghrelin improves dystonia and tremor in patients with Rett syndrome: A pilot study	J Neurol Sci	377	219–223	2017
Suda M, Nagamitsu S, Kinoshita M, Matsuoka M, Ozo, no S, Otsu Y, Yamashita Y, Matsuishi T	A child with anorexia nervosa presenting with severe infection and cytopenia and hemophagocytosis: a case report	Biopsychosoc Med	11	24	2017
Harada K, Yamamoto M, Konishi Y, Koyano K, Takahashi S, Namba M, Kusaka T.	Hypoplastic hippocampus in atypical Rett syndrome with a novel FOXG1 mutation.	Brain Dev	40	49–52	2018
Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H.	Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study.	Brain Dev	39	188–95	2017
Shioda T, Takahashi S, Kaname T, Yamauchi T, Fukukawa T.	MECP2 mutation in a boy with severe apnea and sick sinus syndrome.	Brain Dev	40	In press	2018